

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen:

103 08 355.3

Anmeldetag:

27. Februar 2003

Anmelder/Inhaber:

Aventis Pharma Deutschland GmbH,
Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate,
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Anwendung
als Arzneimittel

IPC:

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 24. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Ebert

Beschreibung

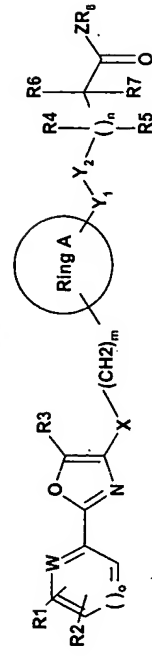
Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate, Verfahren zu Ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate.

Es sind bereits strukträhnliche Verbindungen zur Behandlung von Hyperlipidämie und Diabetes im Stand der Technik beschrieben (WO 2000/64876 (HOE 1999/S 004)).

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die eine therapeutisch verwertbare Triglycerid-senkende Wirkung entfalten mit günstiger Beeinflussung des Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsels, besonders bei den Krankheitsbildern der Dyslipidämien, des Diabetes Typ II und des metabolischen Syndroms / Syndrom X. Insbesondere bestand die Aufgabe darin, Verbindungen mit verbesserter Wirkung gegenüber den Verbindungen aus WO 2000/64876 zur Verfügung zu stellen. Dies soll insbesondere durch eine Aktivierung des PPAR α -Rezeptor erreicht werden.

Die Erfindung betrifft daher Verbindungen der Formel I



worin bedeuten:

Ring A	(C3-C8)-Cycloalkandyl, (C3-C8)-Cycloalkendyl, wobei in den Cycloalkandyl-oder Cycloalkendylringen ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
R1, R2	unabhängig voneinander H, F, Br, CF3, OCF3, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl, SCF3, SF5, OCF2-CHF2, O-Phenyl, OH, NO2,
R3	H, CF3, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl;
W	CH, falls o = 1;
W	O, S, falls o = 0;
X	(C1-C6)-Alkyl, wobei in der Alkandylgruppe ein oder mehrere Kohlenstoffatome durch Sauerstoffatome ersetzt sein können;
m	0 oder 1;
Y1	CO, CH2, Bindung;
Y2	CH2, O, S, SO, SO2, NR9;
n	0 - 2;
R4	H, F;
R5	H, F;
R6	H, F, (C1-C6)-Alkyl;
R7	H, F, (C1-C6)-Alkyl, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, (C1-C6)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls

substituiert sein können durch: Phenyl, (C1-C6)-Alkoxy oder NR10R11
und Phenyl wiederum durch (C1-C6)-Alkoxy, F oder CF3 ;

R7 und R9 zusammen Pyrrolidin oder Piperidin, falls $n = 0$;

5

R6 und R7 zusammen (C3-C6)-Cycloalkyl;

Z

O;

10

R8 H, (C1-C6)-Alkyl;

R9

H, (C1-C6)-Alkyl, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkynyl, Benzyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C6)-Alkyl-SO2-(C1-C6)-alkyl, SO2-Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, F, Cl.

15

R10

(C1-C6)-Alkyl;

20

R11 (C1-C6)-Alkyl-Phenyl, (C1-C6)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen

Ring A

(C3-C8)-Cycloalkandyl, (C3-C8)-Cycloalkendyl, wobei in den Cycloalkandyl- oder Cycloalkendylringen ein Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

30

X (C1-C6)-Alkyl, wobei in der Alkandylgruppe das C1-Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I,

worin bedeuten

5

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl

R1

H, F, Br, CF3, OCF3, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl;

R2

H;

10

R3

H, CF3, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl;

W

CH, falls $o = 1$;

15

W

O, S, falls $o = 0$;

X

CH₂O

m

0 oder 1;

20

Y1

CO, CH₂, Bindung;

Y2

CH₂, O, S, SO, SO₂, NR₉;

25

n

0-2;

R4

H;

R5

H;

30

R6

H, (C1-C6)-Alkyl;

R7

H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls substituiert sein können durch: Phenyl, (C1-C6)-Alkoxy oder NR10R11 und Phenyl wiederum durch (C1-C6)-Alkyl, Foder CF3;

5

R7 und R9 zusammen Pyrrolidin, falls $n = 0$;

R6 und R7 zusammen (C3-C6)-Cycloalkyl;

10

Z

O;

R8

H, (C1-C6)-Alkyl;

R9

H, (C1-C6)-Alkyl, Benzyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl-SO2-(C1-C4)-alkyl, SO2-Tolyl;

15

R10

(C1-C6)-Alkyl;

20

R11 (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

25

Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I, in Form ihrer

Racemate, racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere und Mischungen davon.

Die Alkylreste in den Substituenten R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10 und

30

R11 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs-bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch

verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze

5

anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B.

Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-,

Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-

10

Toluolsulfon- und Weinsäure. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische

Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion, wie zum Beispiel

15

Trifluoacetat, gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche

Zwischenprodukte für die Herstellung oder Reinigung pharmazeutisch

verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum

Beispiel in-vitro-Anwendungen.

20

Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen, in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

25

Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der

erfindungsgemäßen Verbindungen, wie zum Beispiel in H. Okada et al., Chem.

Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 beschrieben. Solche Prodrugs können in vivo zu

einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs

30

können selbst wirksam sein oder nicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen

polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe

Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

5 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel I" auf Verbindung(en) der Formel I wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

10 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel I, die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro 15 Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Zur Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel I selbst als Verbindung 20 verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muss natürlich verträglich sein, in dem Sinne, dass er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheitsschädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als Einzeldosis formuliert, 25 beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel I. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer

der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden, die im wesentlichen darin bestehen, dass die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger-und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

5 Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane, intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die geeignetste Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel I abhängig ist. Auch 10 dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, 15 Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, 20 Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der Verbindung gemäß Formel I enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, 25 die einen Schritt umfasst, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feingewürfelten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, 30 geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpresst oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepresste Tabletten können durch tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise

einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünnern und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispersierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel I mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wässrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel I, die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel I mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

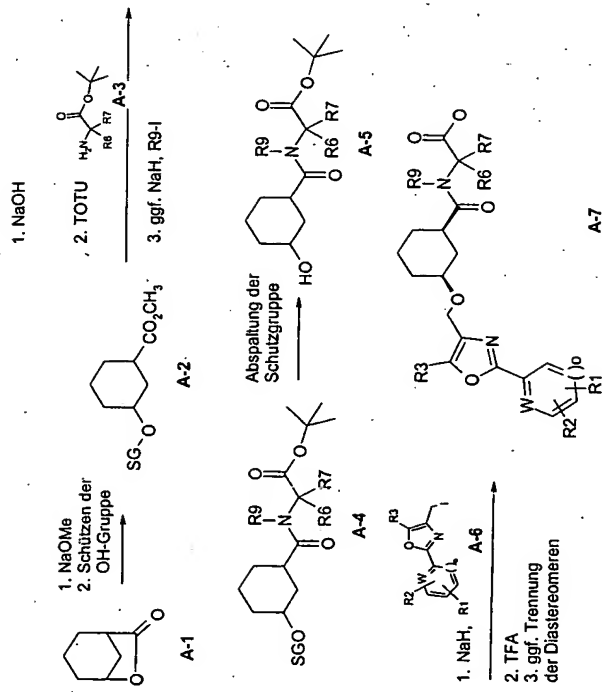
Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol

oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.

Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeignetenweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wässrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoffkonzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektroltransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entsprechend den folgenden Reaktionsschemata erhalten werden:

Verfahren A:



5

Die Verbindung A-1 wird bei Raumtemperatur in Methanol mit Natriumethanolat gerührt. Nach Aufarbeitung wird das Produkt an der Hydroxylgruppe geschützt (SG = Schutzgruppe), beispielsweise durch Umsetzen mit tert-

10 Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid bei Raumtemperatur oder mit Methoxymethylchlorid, Ethyldiisopropylamin in Dichlormethan. Dabei wird die Verbindung A-2 erhalten.

15 Die Verbindung A-2 wird in Isopropanol mit Natriumhydroxid 1 Stunde bei 60 °C gerührt und aufgearbeitet. Die so erhaltenen Carbonsäure wird in

Dimethylformamid mit dem tert-Butylester einer α -Aminosäure der allgemeinen Formel A-3, worin R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, Hydroxybenzotriazol, Diisopropylethylamin und O-
[Cyan(ethoxycarbonyl)methylenamino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-

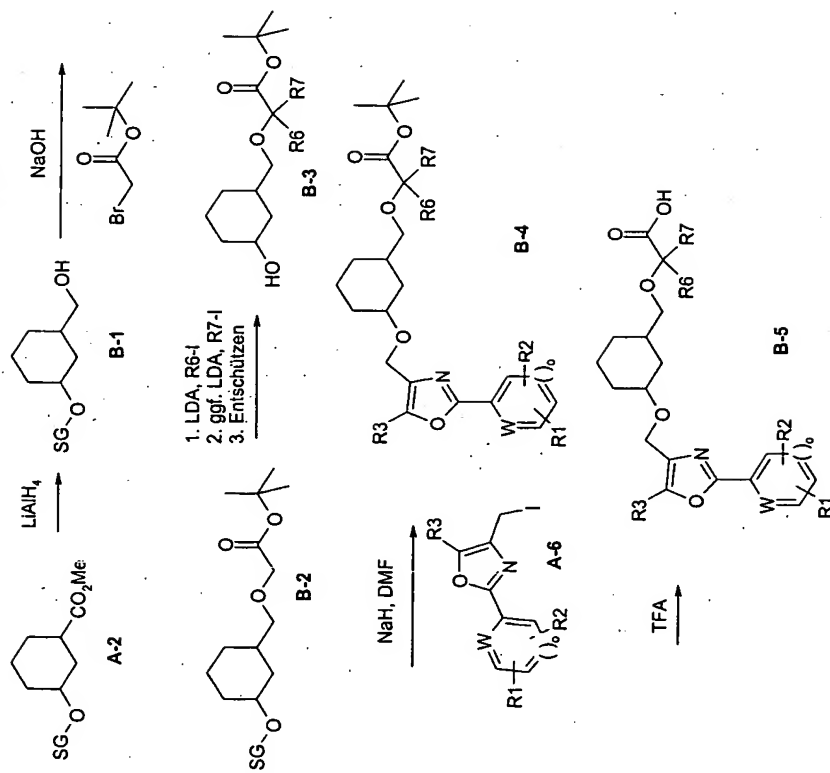
tetrafluorborat (TOTU) zum Produkt der allgemeinen Formel A-4, worin R9 = H ist, umgesetzt. In einigen Beispielen wird das Kupplungsprodukt mit Natriumhydrid und einem Alkylidid der allgemeinen Formel R9-I, wobei R9 die oben beschriebene Bedeutung hat – außer R9 = H –, zur Verbindung der allgemeinen Formel A-4 umgesetzt.

Die Verbindung A-4 wird nun zur Verbindung A-5 O-entschützt, beispielsweise mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran im Falle der tert-Butyldiphenylsilylschutzgruppe oder mit konzentrierter Salzsäure in Tetrahydrofuran im Falle der Methoxymethylschutzgruppe.

10 Die Verbindung der allgemeinen Formel A-5 wird mit Natriumhydrid und der Verbindung der allgemeinen Formel A-6, worin R1, R2, R3 und W die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Dimethylformamid umgesetzt. Das Produkt wird mehrere Stunden in Trifluoressigsäure gerührt, und anschließend werden, falls notwendig die Diastereomeren per präparativer HPLC getrennt. Dabei wird die Verbindung der allgemeinen Formel A-7 erhalten.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 1 bis 30 synthetisiert werden.

Verfahren B:



Die Verbindung A-2 (siehe Verfahren A) wird in Diethylether mit Lithiumaluminiumhydrid zur Verbindung B-1 reduziert. Die Verbindung B-1 wird in einem Zweiphasensystem aus Toluol und 50%-iger Natriumhydroxidlösung bei 10 °C mit Bromessigsäure-tert-butylester und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat zur Verbindung B-2 umgesetzt.

Die Verbindung B-2 wird in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid und einem Alkyljodid der allgemeinen Formel R6-I, worin R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. In einigen Beispielen wird die so erhaltene Verbindung in Tetrahydrofuran mit Lithiumdiisopropylamid und einem weiteren Alkyljodid der

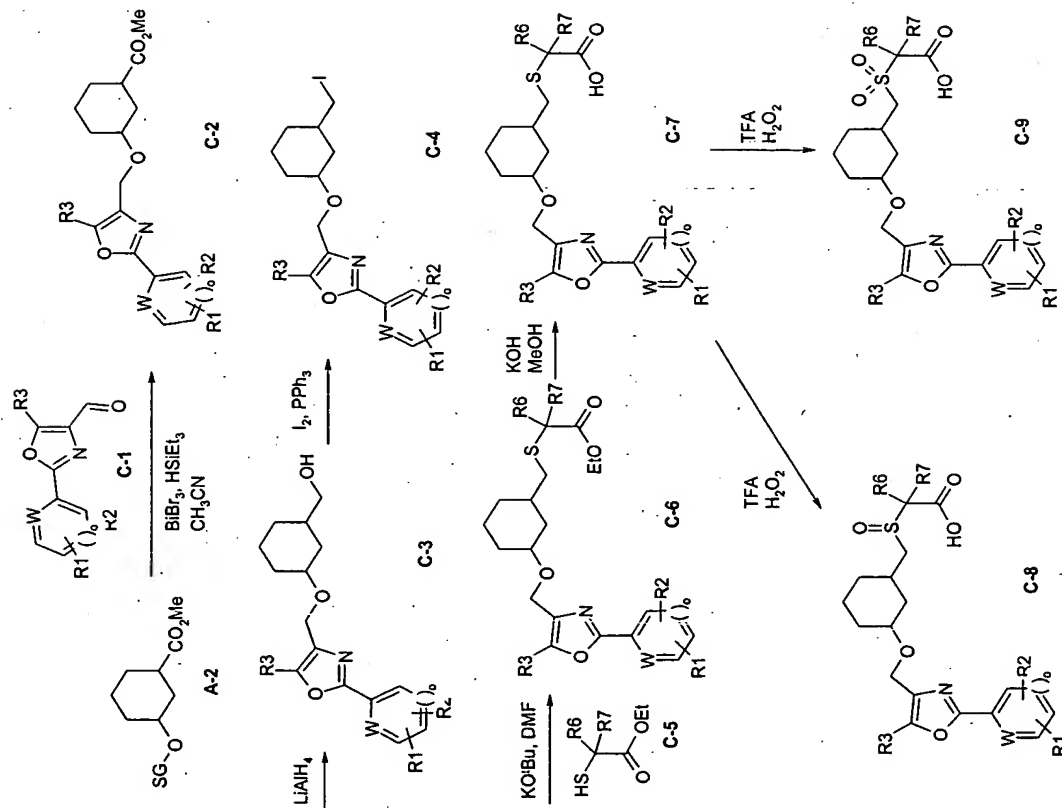
allgemeinen Formel R7-I, worin R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Die Schutzgruppe wird abgespalten, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel B-3 erhalten wird.

Die Verbindung B-3 wird in Methyl-tert-butylether oder Dimethylformamid mit Natriumhydrid und der Verbindung A-6 (siehe Verfahren A), worin R1, R2, R3 und W die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung B-4 umgesetzt.

Das Produkt B-4 wird mehrere Stunden in Trifluoressigsäure gerührt. Dabei wird die Verbindung der allgemeinen Formel B-5 erhalten.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 31 bis 51 synthetisiert werden.

Verfahren C:



Die Verbindung A-2, wobei SG = tert-Butyldimethylsilyl ist, wird mit

5 Wismuttribromid, Triethylsilan und einer Verbindung der allgemeinen Formel C1,

worin R1, R2, W und R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Acetonitril bei Raumtemperatur zur Verbindung C-2 umgesetzt.

Die Verbindung C-2 wird mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether zur Verbindung C-3 reduziert. Die Verbindung C-3 wird mit Triphenylphosphin und Iod in Toluol bei Raumtemperatur zur Verbindung C-4 umgesetzt.

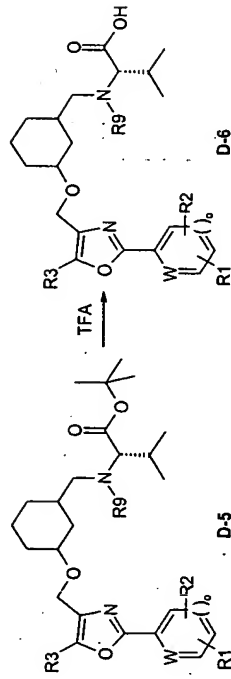
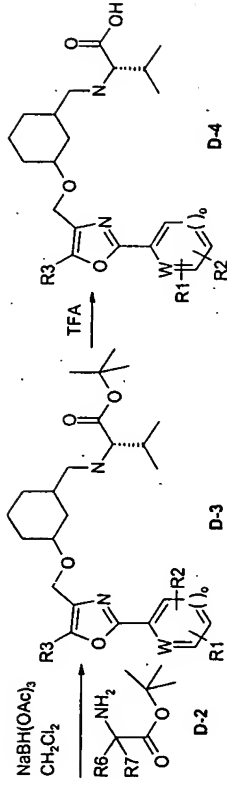
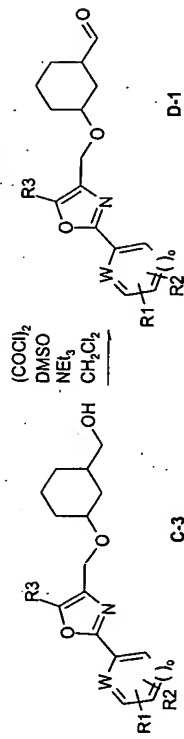
Die Verbindung C-4 wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel C-5, wobei R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung C-6 umgesetzt. Der Ester wird gespalten, indem die Verbindung C-6 mehrere Stunden in einer Mischung aus Methanol und konzentrierter Kalilauge gerührt wird. Dabei wird die Verbindung C-7 erhalten.

In einigen Beispielen wird die Verbindung C-7 mit einem Äquivalent Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur zur Verbindung der allgemeinen Formel C-8, worin R1, R2, R3, R6, W und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oxidiert.

In einigen Beispielen wird die Verbindung C-7 mit drei Äquivalenten Wasserstoffperoxid in Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur zur Verbindung der allgemeinen Formel C-9, worin R1, R2, R3, R6, W und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, oxidiert.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 52 bis 71 synthetisiert werden.

Verfahren D:



Die Verbindung C-3 (s. Verfahren C) wird mit Oxalylchlorid, Triethylamin und Dimethylsulfoxid in Dichlormethan bei -78°C zum Aldehyd D-1 oxidiert. Dieser wird mit Natriumtriacetoxymethylid und der Verbindung der allgemeinen Formel D-2, wobei, R6 und R7 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung D-3 umgesetzt.

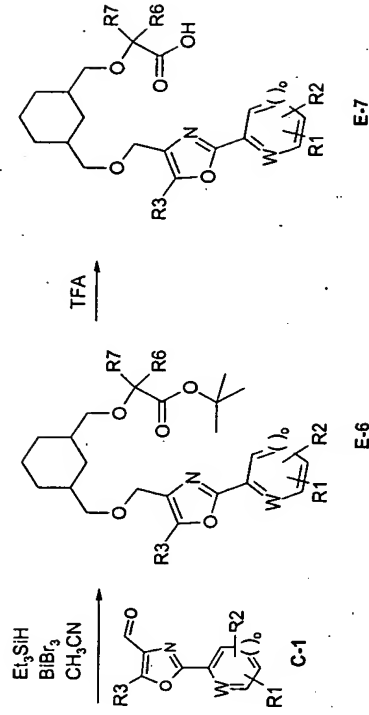
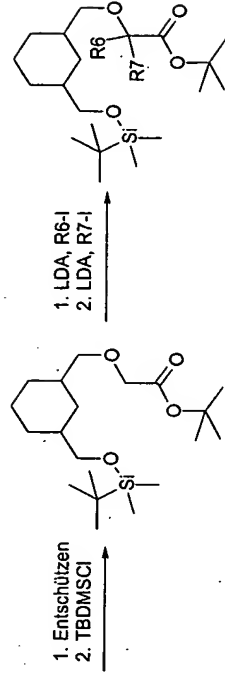
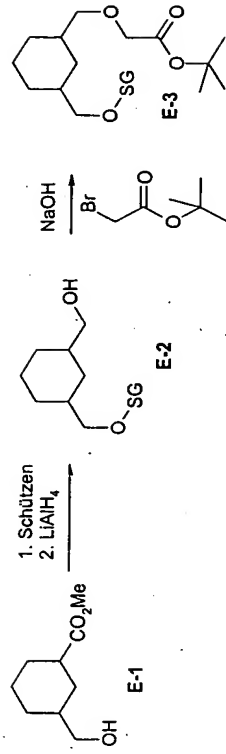
Die Verbindung D-3 wird durch mehrstündiges Rühren in Trifluoressigsäure zur Verbindung D-4 umgesetzt.

In einigen Beispielen wird die Verbindung D-3 mit Acylchloriden, Sulfonylchloriden oder Chlormeisensäureestern der allgemeinen Formel $\text{R}_9\text{-Cl}$, wobei R9 die oben beschriebene Bedeutung hat, in Dichlormethan in Gegenwart von Pyridin zur

Verbindung D-5 umgesetzt. Die Verbindung D-5 wird durch mehrstündiges Rühren in Trifluoressigsäure zur Verbindung D-6 umgesetzt.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 72 bis 78 synthetisiert werden.

5 Verfahren E:



Die Verbindung E1 wird an der Hydroxygruppe mit einer geeigneten Schutzgruppe geschützt, beispielsweise mit der Methoxymethylschutzgruppe. Anschließend wird die Carboxylgruppe mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether zur Verbindung E-2 umgesetzt. Diese wird mit Bromessigsäure-tert-butylester und Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in einem Zweiphasensystem Toluol / 50%-ige Natronlauge zur Verbindung E-3 umgesetzt.

Die Verbindung E-3 wird entschützt (beispielsweise mit konzentrierter Salzsäure in Tetrahydrofuran im Falle der Methoxymethylschutzgruppe) und anschließend mit tert-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol in Dimethylformamid zur Verbindung E-4 umgesetzt.

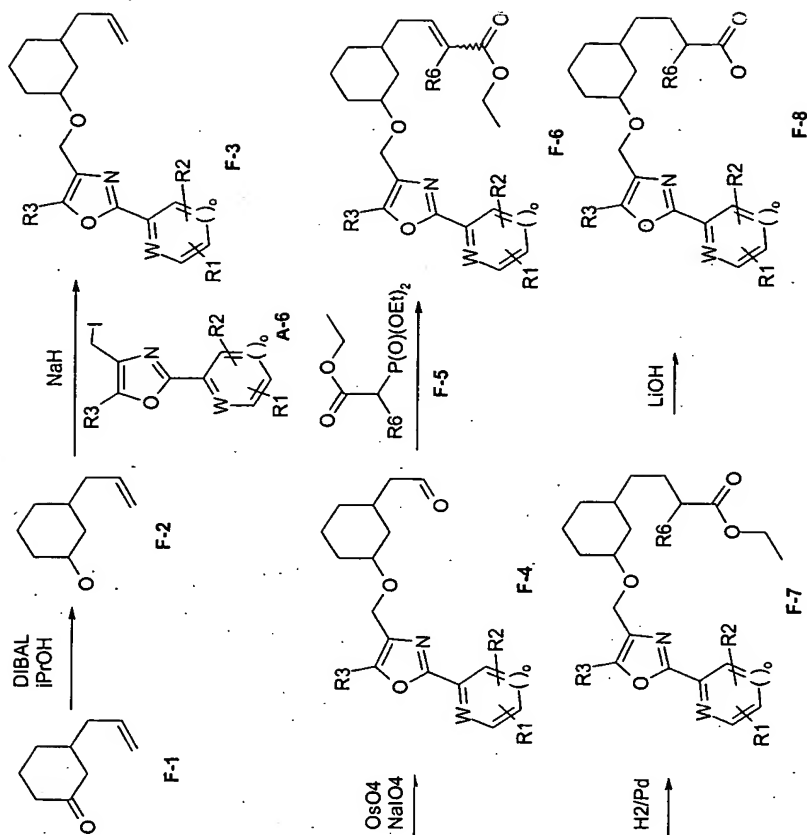
Die Verbindung E-4 wird mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyljodid der allgemeinen Formel R6-1, wobei R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Anschließend wird die entstandene Verbindung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkyljodid der allgemeinen Formel R7-1, wobei R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung E-5 umgesetzt.

Die Verbindung E-5 wird mit Wismuttribromid, Triethylsilan und der Verbindung C-1 (siehe Verfahren C) in Acetonitril bei Raumtemperatur zur Verbindung E-6 umgesetzt.

Die Verbindung E-6 wird durch Rühren in Trifluoressigsäure zur Verbindung E-7 umgesetzt.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 79 und 80 synthetisiert werden.

Verfahren F:



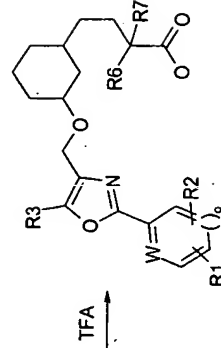
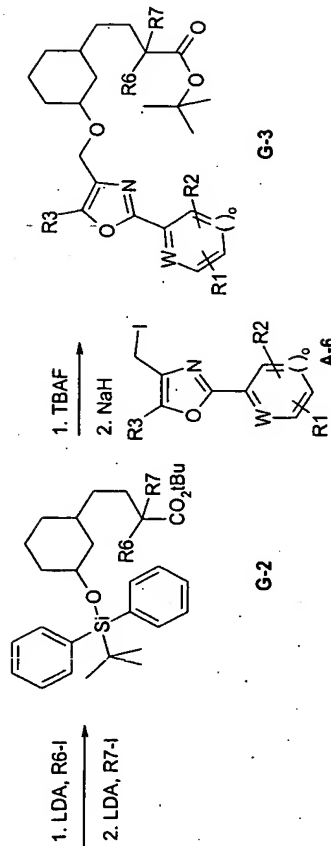
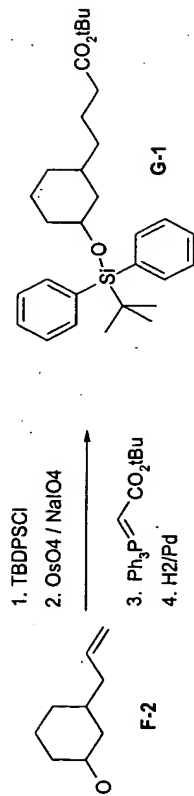
Die Verbindung F-1 wird mit Diisobutylaluminiumhydrid und Isopropanol in Diethylether zur Verbindung F-2 reduziert. Diese wird mit der Verbindung der allgemeinen Formel A-6 und Natriumhydrid in Dimethylformamid zur Verbindung F-3 umgesetzt.

Die Verbindung F-3 wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether zum Aldehyd F-4 umgesetzt. Diese Verbindung wird in einer Horner-Emmons-Wadsworth-Reaktion mit einem Triethylphosphonoessigsäureester der allgemeinen Formel F-5, worin R6 die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung F-6 umgesetzt.

Die Verbindung F-6 wird mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur Verbindung F-7 hydriert, und anschließend wird der Ester mit Lithiumhydroxid zur Säure F-8 verseift.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 81 bis 84 synthetisiert werden.

Verfahren G:



G-4

Die Verbindung F-2 wird mit tert-Butyldiphenylsilylchlorid und Imidazol als Base in Dimethylformamid umgesetzt, aufgearbeitet und dann mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether umgesetzt. Die so erhaltene Verbindung wird mit

Triphenylphosphoranylidensäure-tert-butylester und n-Butyllithium in einer Wittig-Reaktion umgesetzt und anschließend mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur Verbindung G-1 hydriert.

Die Verbindung G-1 wird mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkylidid der allgemeinen Formel R₆-I, wobei R₆ die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Anschließend wird die entstandene Verbindung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran bei 0°C deprotoniert und mit einem Alkylidid der allgemeinen Formel R₇-I, wobei R₇ die oben beschriebene Bedeutung hat, zur Verbindung G-2 umgesetzt.

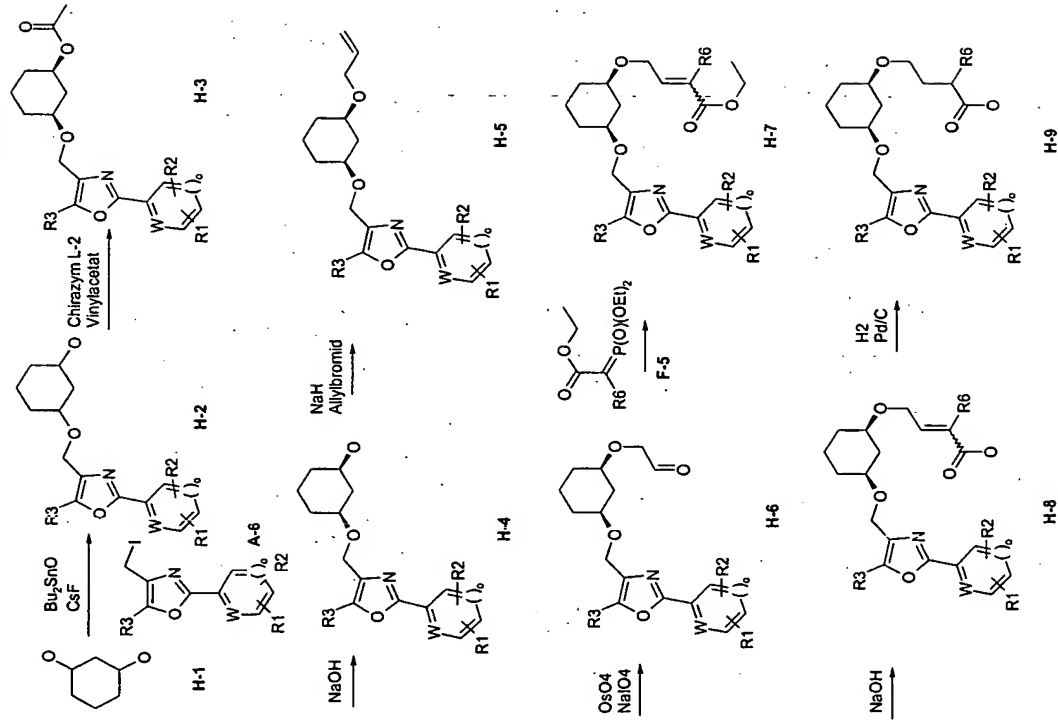
Die Verbindung G-2 wird zur Entschützung mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran umgesetzt. Anschließend wird der so erhaltene Alkohol mit Natriumhydrid und der Verbindung A-6 in Dimethylformamid zur Verbindung G-3 umgesetzt.

Der tert-Butylester wird gespalten, indem die Verbindung G-3 in

Trifluoressigsäure mehrere Stunden geführt wird, wobei die Verbindung G-4 erhalten wird.

Nach diesem Verfahren wurden die Beispiele 85 bis 92 synthetisiert.

Verfahren H:



Die Verbindung H-1 wird mit Dibutylzinnoxid in Toluol unter Rückfluss am Wasserabscheider gekocht. Nach Zugabe von Dimethylformamid, Cäsiumfluorid und der Verbindung A-6 (siehe Verfahren A) wird die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Dabei wird die Verbindung H-2 erhalten. Diese wird mit

Chirazym L-2 in Vinylacetat in das enantiomerenangereicherte Acetat H-3 überführt. Das Acetat H-3 wird mit Natriumhydroxid in Methanol zum Alkohol H-4 umgesetzt.

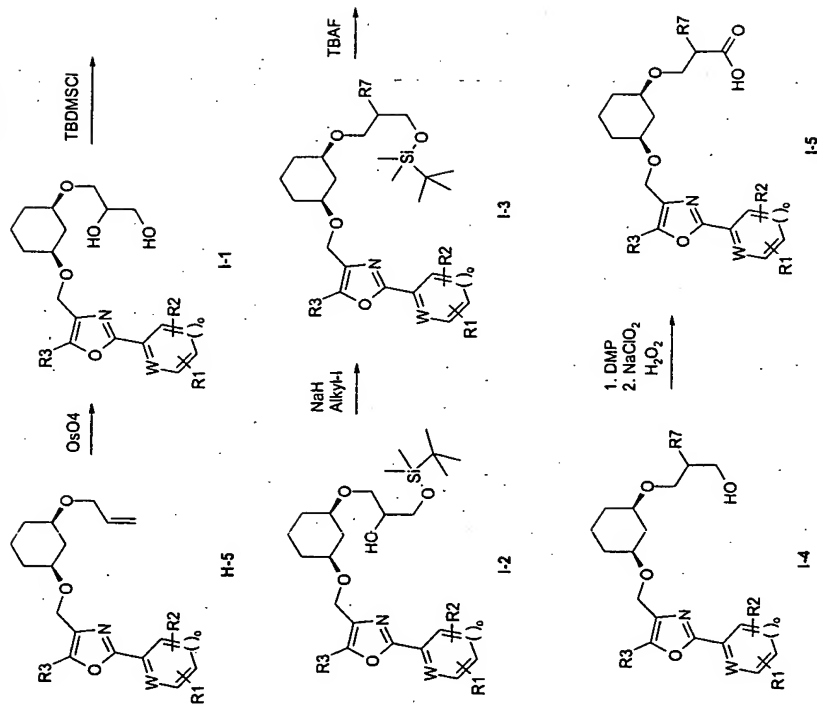
Die Verbindung H-4 wird mit Natriumhydrid und Allylbromid in Diethylether bei Raumtemperatur zur Verbindung H-5 umgesetzt.

Die Verbindung H-5 wird mit Osmiumtetroxid und Natriumperiodat in Diethylether zur Verbindung H-6 umgesetzt. Diese wird in einer Horner-Emmons-Wadsworth-Reaktion mit Natriumhydrid und der Verbindung F-5 zur Verbindung H-7 umgesetzt.

Die Verbindung H-7 wird zur freien Säure verseift, indem sie mehrere Stunden bei Raumtemperatur mit Natriumhydroxid in Methanol gerührt wird. Die dabei erhaltenen Verbindung H-8 wird mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zur Verbindung H-9 hydriert.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 93 bis 96 synthetisiert werden.

Verfahren I:



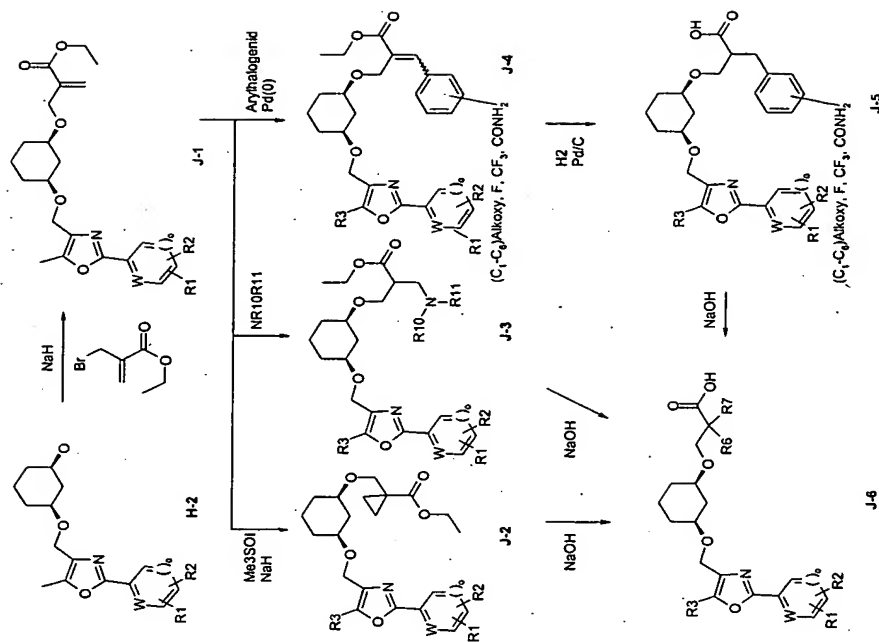
Die Verbindung H-5 wird mit Osmiumtetroxid, 1,5-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) und N-Methylmorpholin-N-oxid zur Verbindung I-1 dihydroxyliert. Anschließend wird die primäre Hydroxylgruppe als tert-Butyldimethylsilyl ether I-2 geschützt, indem die Verbindung I-1 mit tert-Butyldimethylsilylchlorid und Imidazol als Base in Dimethylformamid bei Raumtemperatur gerührt wird. Anschließend wird die Verbindung I-2 mit Natriumhydrid und einem Alkyljodid zur Verbindung I-3, worin R7 die oben beschriebene Bedeutung hat, umgesetzt. Die Silylschutzgruppe wird mit Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran abgespalten, wobei die Verbindung I-4 erhalten wird.

Die Verbindung I-4 wird mit Dess-Martin-Periodinan (DMP) in Dichlormethan mehrere Stunden bei Raumtemperatur gerührt, aufgearbeitet und anschließend

mit Natriumchlorit und Wasserstoffperoxid in Acetonitril zur Verbindung I-5 umgesetzt.

Nach diesem Verfahren können die Beispiele 97 und 98 synthetisiert werden.

5 Verfahren J:



Die Verbindung H-2 wird mit Natriumhydrid und 2-Bromethylacrylsäureethylester in Dimethylformamid bei 0°C zur Verbindung J-1 umgesetzt.

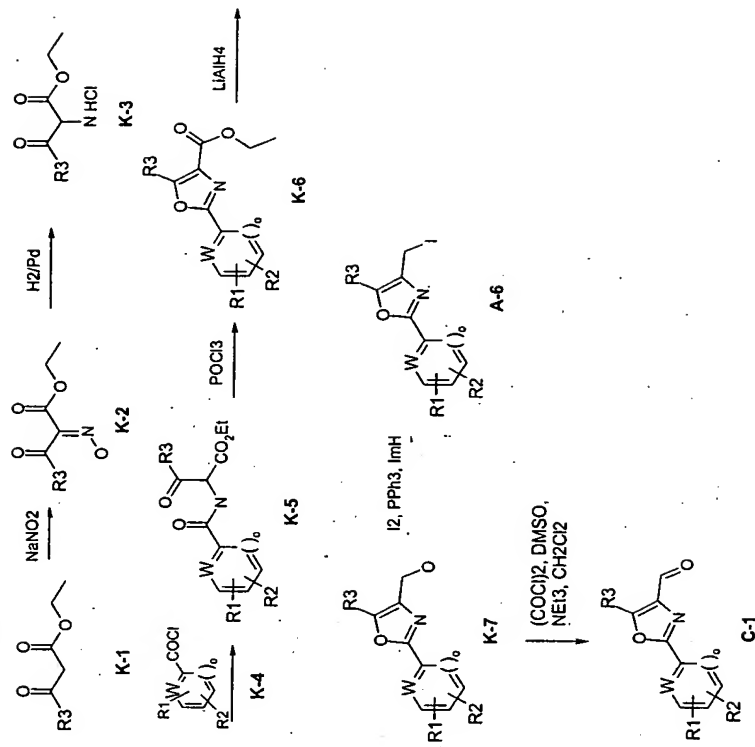
Die Verbindung J-1 wird nun entweder mit Trimethylsulfoniumiodid und Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid zur Verbindung J-2, oder mit einem sekundären Amin NR₁₀R₁₁, worin R₁₀ und R₁₁ die oben beschriebenen Bedeutungen haben, zur Verbindung J-3 oder mit einem Arylhalogenid und einem Palladium(0)-Katalysator in einer Heck-Reaktion zur Verbindung J-4 umgesetzt. Die Verbindung J-4 wird dann mit Wasserstoff an Palladium auf Kohle zur Verbindung J-5 hydriert.

Die Verbindungen J-2, J-3 und J-5 werden mit Natriumhydroxid zu Verbindungen der allgemeinen Formel J-6 umgesetzt, wobei R₆ und R₇ die oben beschriebenen Bedeutungen haben.

10 Nach diesem Verfahren können die Beispiele 99 bis 103 synthetisiert werden.

Verfahren K:

Dieses Verfahren dient zur Synthese des Bausteins A-6, worin R₁, R₂, W und R₃ die oben genannten Bedeutungen haben.



Der Ester K-1, worin R₃ die oben genannte Bedeutung hat, wird mit Natriumnitrit und Salzsäure zum Oxim K-2 umgesetzt, welches durch Hydrierung mit Wasserstoff an Palladium/Kohle zum Amin K-3 reduziert wird.

5 Die Verbindung K-3 wird mit Säurechloriden der allgemeinen Formel K-4, worin R₁, W und R₂ die oben genannten Bedeutungen haben, und Base (beispielsweise Triethylamin) zur Verbindung K-5 umgesetzt.

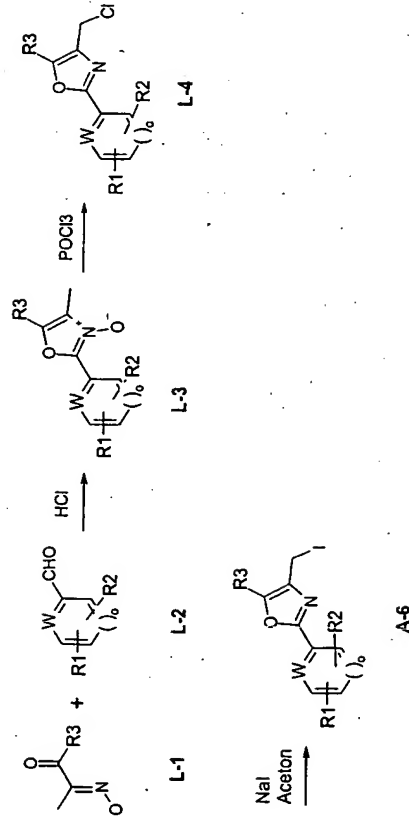
Die Verbindung K-5 wird durch Erhitzen in Phosphorylchlorid zur Verbindung K-6 umgesetzt.

10 Der Ester K-6 wird mit Lithiumaluminiumhydrid in Diethylether zum Alkohol K-7 reduziert. Dieser wird mit Iod, Imidazol (ImH) und Triphenylphosphin in das Iodid A-6 überführt.

Alternativ wird die Verbindung K-7 mit Oxalylchlorid, Dimethylsulfoxid und Triethylamin in Dichlormethan bei -78°C zum Aldehyd C-1 oxidiert.

Verfahren L:

5 Dieses Verfahren dient zur Synthese des Bausteins A-6, worin R1, R2, W und R3 die oben genannten Bedeutungen haben.



10 Die Verbindung L-1 wird mit dem Aldehyd L-2, worin R1, R2, W und R3 die oben beschriebenen Bedeutungen haben, in Ethanol mit Chlorwasserstoff zur Verbindung L-3 umgesetzt.

Die Verbindung L-3 wird in Phosphorylchlorid zum Sieden erhitzt, wobei die Verbindung L-4 erhalten wird. Diese wird mit Natriumiodid in Aceton zum Sieden erhitzt. Dabei erhält man die Verbindung A-6.

Andere Verbindungen können entsprechend den oben genannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige Wirkungen auf Stoffwechselsstörungen aus. Sie beeinflussen den Fett- und Zuckerstoffwechsel positiv, sie senken insbesondere den Triglyceridspiegel und sind zur Prävention und Behandlung von Typ II Diabetes und Arteriosklerose geeignet.

Die Verbindungen können allein oder in Kombination mit einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen verabreicht werden, die beispielsweise eine günstige Wirkung auf Stoffwechselsstörungen haben und die beispielsweise ausgewählt sind aus Antidiabetika, Antiadiposita, blutdrucksenkenden Wirkstoffen und Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von Komplikationen, die von Diabetes verursacht werden oder mit Diabetes assoziiert sind.

Als weitere pharmakologisch wirksame Substanzen sind insbesondere geeignet:

15 Alle Antidiabetika, die in der Roten Liste 2001, Kapitel 12 genannt sind. Sie können mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I insbesondere zur synergistischen Wirkungsverbesserung kombiniert werden. Die Verabreichung der Wirkstoffkombination kann entweder durch getrennte Gabe der Wirkstoffe an den Patienten oder in Form von Kombinationspräparaten, worin mehrere Wirkstoffe in einer pharmazeutischen Zubereitung vorliegen, erfolgen. Die meisten der nachfolgend aufgeführten Wirkstoffe sind in USP Dictionary of USAN and International Drug Names, US Pharmacopeia, Rockville 2001, offenbart.

Antidiabetika umfassen Insulin und Insulinderivate, wie z.B. Lantus® (siehe www.lantus.com) oder HMR 1964, schnell wirkende Insuline (siehe US 6,221,633), GLP-1-Derivate wie z.B. diejenigen die in WO 98/08871 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, sowie oral wirksame hypoglykämische Wirkstoffe.

Die oral wirksamen hypoglykämischen Wirkstoffe umfassen vorzugsweise Sulphonylharnstoffe, Biguanidine, Meglitinide, Oxadiazolidindione, Thiazolidindione, Glukosidase-Inhibitoren, Glukagon-Antagonisten, GLP-1-Agonisten, Kaliumkanalöffner, wie z.B. diejenigen, die in WO 97/26265 und WO

99/03861 von Novo Nordisk A/S offenbart wurden, Insulin-Sensitizer, Inhibitoren von Leberenzymen, die an der Stimulation der Glukoneogenese und/oder Glykogenolyse beteiligt sind, Modulatoren der Glukoseaufnahme, den Fettstoffwechsel verändernde Verbindungen wie antihyperlipidämische Wirkstoffe und antilipidämische Wirkstoffe, Verbindungen, die die Nahrungsmittelaufnahme verringern, PPAR- und PXR-Agonisten und Wirkstoffe, die auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirken.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem HMGCoA-Reduktase Inhibitor wie Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Lovastatin, Atorvastatin, Cerivastatin, Rosuvastatin verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Cholesterinresorptionsinhibitor, wie z.B. Ezetimibe, Tiquaside, Pamaquaside, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem PPAR gamma Agonist, wie z.B. Rosiglitazon, Pioglitazon, JTT-501, GI 262570, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit PPAR alpha Agonist, wie z.B. GW 9578, GW 7647, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem gemischten PPAR alpha/gamma Agonisten, wie z.B. GW 1536, AVE 8042, AVE 8134, AVE 0847, oder wie in PCT/US 11833, PCT/US 11490, DE10142734.4 beschrieben verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Fibrat, wie z.B. Fenofibrat, Clofibrat, Bezafibrat, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem MTP-Inhibitor, wie z.B. Implitapide, BMS-201038, R-103757, verabreicht.

5

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Gallensäureresorptionsinhibitor (siehe z.B. US 6,245,744 oder US 6,221,897), wie z.B. HMR 1741, verabreicht.

10

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem CETP-Inhibitor, wie z.B. JTT-705, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem polymeren Gallensäureadsorber, wie z.B. Cholestyramin, Colesevelam, verabreicht.

15

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem LDL-Rezeptorinducer (siehe US 6,342,512), wie z.B. HMR1171, HMR1586, verabreicht.

20

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ACAT-Inhibitor, wie z.B. Avasimibe, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Antioxidans, wie z.B. OPC-14117, verabreicht.

25

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein-Lipase Inhibitor, wie z.B. NO-1886, verabreicht.

30

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem ATP-Citrat-Lyase Inhibitor, wie z.B. SB-204990, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Squalen Synthetase Inhibitor, wie z.B. BMS-188494, verabreicht.

5 Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipoprotein(a) antagonist, wie z.B. CL-1027 oder Nicotinsäure, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Lipase Inhibitor, wie z.B. Orlistat, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Insulin verabreicht.

15 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff, wie z.B. Tolbutamid, Glibendamid, Glipizid oder Glimepirid verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Biguanid, wie z.B. Metformin, verabreicht.

20 Bei wieder einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Meglitinid, wie z.B. Repaglinid, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Thiazolidindion, wie z.B. Troglitazon, Ciglitazon, Pioglitazon, Rosiglitazon oder den in WO 97/41097 von Dr. Reddy's Research Foundation offenbarten Verbindungen, insbesondere 5-[[4-(3,4-Dihydro-3-methyl-4-oxo-2-chinazolinylmethoxy)phenyl]methyl]-2,4-thiazolidindion, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem α -Glukosidase-Inhibitor, wie z.B. Miglitol oder Acarbose, verabreicht.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit einem Wirkstoff verabreicht, der auf den ATP-abhängigen Kaliumkanal der Betazellen wirkt, wie z.B. Tolbutamid, Glibendamid, Glipizid, Glimepirid oder Repaglinid.

5 Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit mehr als einer der vorstehend genannten Verbindungen, z.B. in Kombination mit einem Sulphonylharnstoff und Metformin, einem Sulphonylharnstoff und Acarbose, Repaglinid und Metformin, Insulin und einem Sulphonylharnstoff, Insulin und Metformin, Insulin und Troglitazon, Insulin und Lovastatin, etc. verabreicht.

Bei einer weiteren Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit CARaumtemperatur-Modulatoren (siehe "Cocaine-amphetamine-regulated transcript influences energy metabolism, anxiety and gastric emptying in mice" Asakawa, A, et al., M.:Hormone and Metabolic Research (2001), 33(9),

15 554-558), NPY-Antagonisten z.B. Naphthalin-1-sulfonsäure (4-[(4-amino-quinazolin-2-ylamino)-methyl]-cyclohexylmethyl)-amid; hydrochlorid (CGP 71683A)), MC4-Agonisten (z.B. 1-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäure [2-(3a-benzyl-2-methyl-3-oxo-2,3,3a,4,6,7-hexahydro-pyrazolo[4,3-

c]pyridin-5-yl)-1-(4-chloro-phenyl)-2-oxo-ethyl]-amid; (WO 01/91752)), Orexin-Antagonisten (z.B. 1-(2-Methyl-benzoxazol-6-yl)-3-[1,5]naphthyridin-4-yl-harnstoff; hydrochloride (SB-334867-A)), H3-Agonisten (3-Cyclohexyl-1-(4,4-dimethyl-1,4,6,7-tetrahydro-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl)-propan-1-on Oxalsäuresalz (WO 00/63208)); TNF-Agonisten, CRF-Antagonisten (z.B. [2-Methyl-9-(2,4,6-trimethyl-

phenyl)-9H-1,3,9-triaza-fluoren-4-yl]-dipropyl-amin (WO 00/66585)), CRF BP-

25 Antagonisten (z.B. Urocortin), Urocortin-Agonisten, β 3-Agonisten (z.B. 1-(4-Chloro-3-methanesulfonylmethyl-phenyl)-2-[2-(2,3-dimethyl-1H-indol-6-yloxy)-ethylamino]-ethanol; hydrochloride (WO 01/83451)), MSH (Melanocyst-stimulierendes Hormon)-Agonisten, CCK-A Agonisten (z.B. [2-[4-(4-Chloro-2,5-

dimethoxy-phenyl)-5-(2-cyclohexyl-ethyl)-thiazol-2-ylcarbamoyl]-5,7-dimethyl-indol-1-yl)-acetic acid Trifluoressigsäuresalz (WO 99/15525)); Serotonin-

30 Wiederaufnahme-Inhibitoren (z.B. Dexfenfluramine), gemischte Serotonin-und noradrenerge Verbindungen (z.B. WO 00/71549), 5HT-Agonisten z.B. 1-(3-Ethyl-

benzofuran-7-yl)-piperazin Oxalsäuresalz (WO 01/09111), Bombesin-Agonisten, Galanin-Antagonisten, Wachstumshormon (z.B. humanes Wachstumshormon), Wachstumshormon freisetzende Verbindungen (6-Benzoyloxy-1-(2-diisopropylamino-ethylcarbamoyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinoline-2-carboxylic acid tert-butylester (WO 01/85695)), TRH-Agonisten (siehe z.B. EP 0 462 884) entkoppelnde Protein 2-oder 3-Modulatoren, Leptinagonisten (siehe z.B. Lee, Daniel W.; Leinung, Matthew C.; Rozhavskaya-Arena, Marina; Grasso, Patricia. Leptin agonists as a potential approach to the treatment of obesity. *Drugs of the Future* (2001), 26(9), 873-881),

10 DA-Agonisten (Bromocriptin, Doprexin), Lipase/Amylase-Inhibitoren (z.B. WO 00/40569), PPAR-Modulatoren (z.B. WO 00/78312), RXR-Modulatoren oder TR- β -Agonisten verabreicht.

Bei einer Ausführungsform der Erfindung ist der weitere Wirkstoff Leptin;

15 siehe z.B. "Perspectives in the therapeutic use of leptin", Salvador, Javier;

Gomez-Ambrosi, Javier; Fruhbeck, Gema, Expert Opinion on Pharmacotherapy (2001), 2(10), 1615-1622.

20 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Dexamphatamin oder Amphetamin.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Fenfluramin oder Dexfenfluramin.

Bei noch einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Sibutramin.

25 Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Orlistat.

Bei einer Ausführungsform ist der weitere Wirkstoff Mazindol oder Phentermin.

Bei einer Ausführungsform werden die Verbindungen der Formel I in Kombination mit Ballaststoffen, vorzugsweise unlöslichen Ballaststoffen (siehe z.B. Carob/

Caromax® (Zunft H J; et al., Carob pulp preparation for treatment of hypercholesterolemia, *ADVANCES IN THERAPY* (2001 Sep-Oct), 18(5), 230-6.) Caromax ist ein Carob enthaltendes Produkt der Fa. Nutrinova, Nutrition Specialties & Food Ingredients GmbH, Industriepark Höchst, 65926 Frankfurt / Main)) verabreicht. Die Kombination mit Caromax® kann in einer Zubereitung erfolgen, oder durch getrennte Gabe von Verbindungen der Formel I und Caromax®. Caromax® kann dabei auch in Form von Lebensmitteln, wie z.B. in Backwaren oder Müsliriegeln, verabreicht werden.

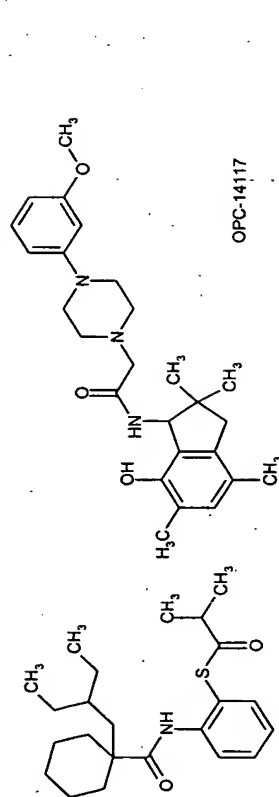
10 Es versteht sich, dass jede geeignete Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einer oder mehreren der vorstehend genannten Verbindungen und wahlweise einer oder mehreren weiteren pharmakologisch wirksamen Substanzen als unter den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallend angesehen wird.

Diese Erfindung bezieht sich weiterhin auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I und ihren pharmazeutischen Zusammensetzungen als PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder. Die erfindungsgemäßen PPAR-Liganden-Rezeptor-Binder eignen sich als Agonisten oder Antagonisten des PPAR-Rezeptors.

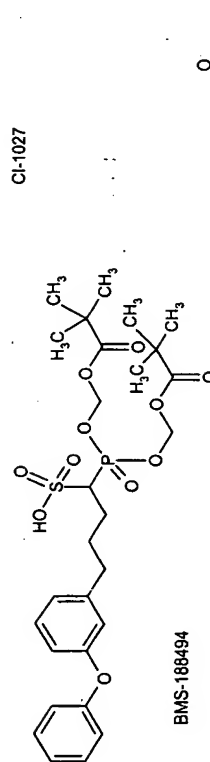
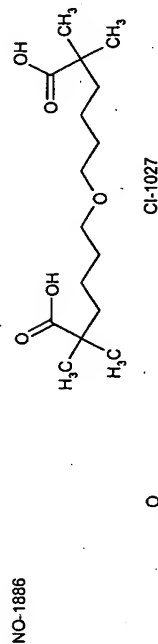
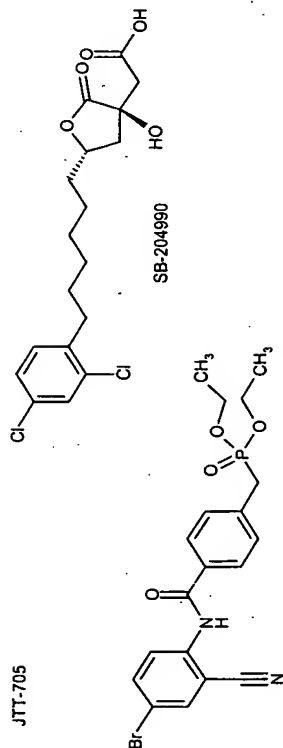
5 Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPAR) können in die drei Subtypen PPAR α , PPAR δ und PPAR γ unterteilt werden. Diese werden von verschiedenen Genen codiert (Motojima, Cell Structure and Function, 18:267-277, 1993). Darüber hinaus gibt es zwei Isotope von PPAR γ , PPAR γ_1 und γ_2 . Diese beiden Proteine unterscheiden sich in 30 NH $_2$ -terminalen Aminosäuren und sind das Ergebnis eines alternativen Einsatzes von Promotoren und einer differenziellen mRNA-Spleißung (Vidal-Puig, Jiminez, Linan, Lowell, Hamann, Hu, Spiegelman, Flier, Moller, J. Clin. Invest., 97:2553-2561, 1996).

Bei PPAR-modulierten biologischen Prozessen handelt es sich um solche Prozesse, die von Rezeptoren oder Kombinationen von Rezeptoren moduliert werden, die auf die in diesem Patent beschriebenen PPAR-Rezeptor-Liganden ansprechen. Diese Prozesse umfassen beispielsweise den Plasmalipidtransport und den Fettsäurekatabolismus, die Regulierung von Insulinempfindlichkeit und Blutzuckerspiegeln, die beteiligt sind an Hypoglykämie/Hyperinsulinismus (die z.B. bedingt sind durch Funktionsstörungen der Pankreas-Betazellen, insulinseziernde Tumoren und/oder Autoimmunhypoglykämie infolge von Autoantikörpern gegen Insulin, den Insulinrezeptor, oder Autoantikörper, die eine stimulierende Wirkung auf Pankreas-Betazellen haben), Makrophagen-Differenzierung, die zur Bildung atherosklerotischer Plaques, zu entzündlichen Reaktionen, Karzinogenese, Hyperplasie oder Adipozyten-Differenzierung führt.

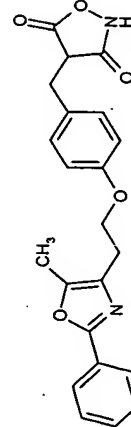
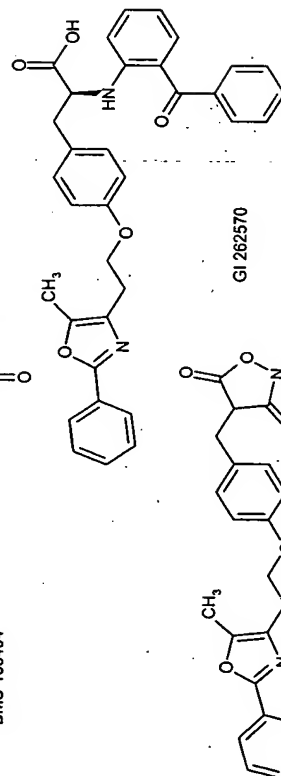
25 Adipositas ist eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe. Jüngste Arbeiten auf diesem Gebiet haben aufgezeigt, dass PPAR γ eine zentrale Rolle bei der Genexpression und Differenzierung von Adipozyten spielt. Übermäßiges Fettgewebe ist assoziiert mit der Entwicklung schwerer Erkrankungen wie beispielsweise nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM), Hypertonie, Erkrankungen der Koronararterien, Hyperlipidämie, Adipositas und bestimmte maligne Krankheitsbilder. Die Adipozyten können sich durch die Bildung von



OPC-14117



CI-1027



JTT-501

Tumornekrosefaktor α (TNF α) und anderen Molekülen auch auf die Glukosehomeostase auswirken.

Nicht-insulinpflichtiger Diabetes mellitus (NIDDM) oder Typ-II-Diabetes ist die häufigere Form von Diabetes. An dieser Form der Krankheit leiden etwa 90-95% der Hyperglykämie-Patienten. Bei NIDDM liegen anscheinend eine Reduzierung der Masse der Pankreas-Betazellen, mehrere verschiedene Störungen der Insulinsekretion oder eine reduzierte Insulinempfindlichkeit des Gewebes vor. Die Symptome dieser Form von Diabetes umfassen Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Durst, verschwommenes Sehen, häufige Infektionen und langsames Heilen von Wunden, diabetische Nervenschädigungen und Nierenerkrankungen.

Resistenz gegen die metabolischen Wirkungen von Insulin ist eines der Hauptmerkmale von nicht-insulinpflichtigem Diabetes (NIDDM). Insulinresistenz ist gekennzeichnet durch eine beeinträchtigte Aufnahme und Umsetzung von Glukose in insulinempfindlichen Zielorganen wie beispielsweise Adipozyten und Skelettmuskeln, sowie durch eine beeinträchtigte Hemmung der hepatischen Glukoneogenese. Der funktionelle Insulinmangel und die fehlende Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese durch Insulin führt zu Hyperglykämie im nüchternen Zustand. Die Pankreas-Betazellen kompensieren die Insulinresistenz, indem sie verstärkt Insulin sezernieren. Doch die Betazellen können diese hohe Insulinbildung nicht aufrechterhalten, so dass die Glukose-induzierte Insulinsekretion zurückgeht und es zu einer Verschlechterung der Glukosehomeostase und schließlich zur Entwicklung eines manifesten Diabetes kommt.

Hyperinsulinämie steht ebenfalls in Zusammenhang mit Insulinresistenz, Hypertiglyceridämie und erhöhten Plasmakonzentrationen von Lipoproteinen niedriger Dichte. Der Zusammenhang von Insulinresistenz und Hyperinsulinämie mit diesen Stoffwechselstörungen wurde „Syndrom X“ genannt und wird stark mit einem erhöhten Risiko von Hypertonie und Erkrankungen der Koronararterien assoziiert.

Metformin ist dem Fachmann zur Behandlung von Diabetes beim Menschen bekannt (US-Patent Nr. 3,174,901). Metformin bewirkt primär eine reduzierte Glukosebildung in der Leber. Troglitazon® wirkt bekanntlich primär auf die Verbesserung der Fähigkeit der Skelettmuskeln, auf Insulin zu reagieren und Glukose aufzunehmen. Es ist bekannt, dass eine Kombinationstherapie von Metformin und Troglitazon zur Behandlung von Störungen eingesetzt werden kann, die mit Diabetes einhergehen (DDT 3:79-88, 1998).

Es wurde beobachtet, dass PPAR γ -Aktivatoren, insbesondere Troglitazon®, bei Liposarkomen (Fett-Tumoren) Krebsgewebe in normale Zellen umwandeln (PNAS 96:3951-3956, 1999). Ferner wurde vermutet, dass PPAR γ -Aktivatoren zur Behandlung von Brust- und Darmkrebs nützlich sein könnten (PNAS 95:8806-8811, 1998, Nature Medicine 4:1046-1052, 1998).

Darüber hinaus wurden PPAR γ -Aktivatoren wie beispielsweise Troglitazon® auch zur Behandlung des polyzystischen Ovarialsyndroms (PCO) eingesetzt. Dieses bei Frauen auftretende Syndrom ist durch chronische Anovulation und Hyperandrogenismus gekennzeichnet. Bei Frauen mit diesem Syndrom liegen häufig auch Insulinresistenz und ein erhöhtes Risiko der Entwicklung von nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus vor (Dunaif, Scott, Finegood, Quintana, Whitcomb, J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:3299, 1996).

Ferner wurde kürzlich entdeckt, dass PPAR γ -Aktivatoren die Bildung von Progesteron steigern und die Steroidgenese in Granulosa-Zellkulturen hemmen und sich daher zur Behandlung des Klimakteriums eignen können (US-Patent Nr. 5,814,647 Urban et al., 29. September 1998; B. Lorke et al., Journal of Endocrinology, 159, 429-39, 1998). Klimakterium ist definiert als das Syndrom der endokrinen, somatischen und psychologischen Veränderungen, die zum Ende der fortpflanzungsfähigen Phase von Frauen auftreten.

Peroxisome sind Zellorganellen, die an der Kontrolle von Redox-Potenzial und oxidativem Stress von Zellen beteiligt sind, indem sie eine Vielzahl von Substraten wie beispielsweise Wasserstoffperoxid metabolisieren. Es gibt eine Reihe von Störungen, die mit oxidativem Stress assoziiert sind. So gehen beispielsweise

entzündliche Reaktionen auf Gewebeverletzungen, die Pathogenese von Emphysemen, Ischämie-assoziierte Organschädigungen (Schock), Doxorubicin-induzierte Herzschädigungen, Arzneimittel-induzierte Hepatotoxizität, Atherosklerose und durch Hyperoxie bedingte Lungenschädigungen jeweils mit der Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies und einer Veränderung der Reduktionsfähigkeit der Zelle einher. Daher wird erwogen, dass PPAR- α -Aktivatoren unter anderem das Redox-Potenzial und den oxidativen Stress in Zellen regulieren und zur Behandlung dieser Störungen nützlich sein könnten (Poynter et al., J. Biol. Chem. 273, 32833-41, 1998).

Es wurde ebenfalls entdeckt, dass PPAR- α -Agonisten die NF- κ B-medierte Transkription hemmen und dadurch verschiedene Entzündungsreaktionen modulieren, wie etwa die Enzymfaden der induzierbaren Stickoxid-Synthase (NOS) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) (Pineda-Torra, I. et al., 1999, Curr. Opinion in Lipidology, 10, 151-9) und daher für therapeutische Eingriffe bei einer großen Vielfalt von Entzündungskrankheiten und anderen pathologischen Zuständen eingesetzt werden können (Colville-Nash et al., Journal of Immunology, 161, 978-84, 1998; Stael et al, Nature, 393, 790-3, 1998).

Peroxisom-Proliferatoren aktivieren PPAR, die wiederum als Transkriptionsfaktoren wirken und Differenzierung, Zellwachstum und Proliferation von Peroxisomen verursachen. Es wird auch vermutet, dass PPAR-Aktivatoren eine Rolle bei Hyperplasie und Carcinogenese spielen und die enzymatischen Fähigkeiten von Tierzellen wie beispielsweise Nagerzellen verändern, doch diese PPAR-Aktivatoren scheinen nur minimale negative Auswirkungen auf menschliche Zellen zu haben (Green, Biochem. Pharm. 43(3):393, 1992). Die Aktivierung von PPAR führt zu einem raschen Anstieg von Gamma-glutamyltranspeptidase und -katalase.

PPAR α wird durch eine Reihe von Fettsäuren mittlerer Länge und langkettigen Fettsäuren aktiviert und ist an der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren in Geweben wie Leber, Herz, Skelettmuskel und braunes Fettgewebe beteiligt (Isseman und Green, *ibid.*; Beck et al., Proc. R. Soc. Lond. 247:83-87, 1992; Gottlicher et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4653-4657, 1992).

Pharmakologische PPAR- α -Aktivatoren wie beispielsweise Fenofibrat, Clofibrat, Gemfibrozil und Bezafibrat sind ebenfalls an der erheblichen Reduzierung von Plasmalipidkonzentrationen sowie einer mäßigen Reduzierung von LDL-Cholesterin beteiligt, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie und Adipositas eingesetzt. PPAR α ist bekanntlich auch an entzündlichen Störungen beteiligt (Schoonjans, K., Current Opinion in Lipidology, 8, 159-66, 1997).

Der menschliche nukleäre Rezeptor PPAR δ wurde aus einer cDNA-Bibliothek menschlicher Osteosarkomzellen kloniert und wird bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) vollständig beschrieben. Der Inhalt dieser Ausführungen wird durch Bezugnahme in diese Patentschrift aufgenommen. Es sei darauf hingewiesen, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird, wobei sich jeder dieser Namen auf denselben Rezeptor bezieht. So wird der Rezeptor beispielsweise bei A. Schmidt et al., Molecular Endocrinology, 6:1634-1641, 1992 als NUC1 bezeichnet. PPAR δ wird sowohl in embryonalen als auch in adulten Geweben festgestellt. Es wurde berichtet, dass dieser Rezeptor an der Regulierung der Expression einiger fettspezifischer Gene beteiligt ist und eine Rolle im Prozess der Adipogenese spielt (Amri, E. et al., J. Biol. Chem. 270, 2367-71, 1995).

Man weiß, dass atherosklerotische Erkrankungen durch eine Reihe von Faktoren verursacht werden wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes, geringe Spiegel von Lipoproteinen hoher Dichte (HDL) und hohe Spiegel von Lipoproteinen niedriger Dichte (LDL). Zusätzlich zur Reduzierung der Risiken durch Effekte auf die Konzentration der Plasmalipide und andere Risikofaktoren haben PPAR- α -Agonisten direkte atheroprotektive Wirkungen (Frick, M.H. et al., 1997, Circulation 96:2137-2143, de Faire et al., 1997, Cardiovasc. Drugs Ther. 11 Suppl. 1:257-63).

Kürzlich wurde festgestellt, dass PPAR δ -Agonisten nützlich sind, um HDL-Spiegel zu erhöhen und sich daher zur Behandlung atherosklerotischer Erkrankungen eignen (Leibowitz et al., WO/9728149). Atherosklerotische Erkrankungen umfassen Gefäßkrankheiten, koronare Herzkrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankungen und Erkrankungen der peripheren Gefäße, Koronare Herzkrankheit

umfasst Tod durch koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt und koronare Revaskularisierung. Zerebrovaskuläre Erkrankungen umfassen ischämische oder hämorrhagische Infarkte und transiente ischämische Anfälle.

PPAR γ -Subtypen sind an der Aktivierung der Adipozyten-Differenzierung beteiligt und spielen keine Rolle bei der Stimulierung der Peroxisomproliferation in der Leber. Die Aktivierung von PPAR γ ist an der Adipozyten-Differenzierung durch die Aktivierung der Adipozyten-spezifischen Genexpression beteiligt (Lehmann, Moore, Smith-Oliver, Wilkison, Willson, Kliewer, J. Biol. Chem., 270:12953-12956, 1995). Die DNA-Sequenzen der PPAR γ -Subtypen sind bei Elbrecht et al., BBRC 224: 431-437 (1996) beschrieben. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren einschließlich Fibraten und Fettsäuren die transkriptionale Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin J $_2$ -Derivate wie der Arachidonsäure-Metabolit 15-Deoxy-Delta 12 , 14-Prostaglandin J $_2$ (15d-PGJ $_2$) als natürliche Liganden identifiziert, die spezifisch für den PPAR γ -Subtyp sind, der auch an Thiazolidindione bindet. Dieses Prostaglandin aktiviert die PPAR γ -abhängige Adipogenese, aktiviert PPAR α aber nur in hohen Konzentrationen (Formann, Tontonoz, Chen, Brun, Spiegelman, Evans, Cell, 83:803-812, 1995; Kliewer, Lenhard, Wilson, Patel, Morris, Lehmann, Cell, 83:813-819, 1995). Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass die Subtypen der PPAR-Familie sich in ihrer pharmakologischen Reaktion auf Liganden unterscheiden.

Daraus ergibt sich, dass Verbindungen, die PPAR α oder sowohl PPAR α als auch PPAR γ aktivieren, wirkungsvolle hypotriglyceridämische Arzneimittel sein müssten, die zur Behandlung von mit Atherosklerose assoziierter Dislipidämie, nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus, Syndrom X (Staels, B. et al., Curr. Pharm. Des., 3 (1), 1-4 (1997)) und familiärer kombinierter Hyperlipidämie (FCH) eingesetzt werden können. Syndrom X ist das Syndrom, das durch ein erstes insulinresistentes Stadium charakterisiert ist, das Hyperinsulinämie, Dislipidämie und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz bewirkt und zu nicht-insulinpflichtigem Diabetes mellitus (Typ II-Diabetes) progredieren kann, der durch Hyperglykämie gekennzeichnet ist. FCH ist durch Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie bei denselben Patienten und in derselben Familie gekennzeichnet.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I, die sich zur Modulierung von PPAR-Rezeptoren eignen, sowie eine Reihe anderer damit verbundener pharmazeutischer Anwendungen.

Die Verbindungen der Formel I eignen sich insbesondere zur Behandlung von Dyslipidämie, Insulinresistenz, Typ I und Typ II Diabetes, Störungen der Glucose-Toleranz, Syndrom X, Obesitas, Essstörungen, Thrombosen, Entzündungen, Cardiomyopathie sowie zum Beta-Zellen Schutz und Fettsäure-Oxidationsschutz (siehe z.B. Jean-Charles Fruchart, Bart Staels and Patrick Duriez: PPARs, Metabolic Disease and Atherosclerosis, Pharmacological Research, Vol. 44, No. 5, 2001; Sander Kersten, Beatrice Desvergne & Walter Wahli: Roles of PPARs in health and disease, NATURE, VOL 405, 25 MAY 2000; Ines Pineda Torra, Giulia Chinetti, Caroline Duval, Jean-Charles Fruchart and Bart Staels: Peroxisome proliferator-activated receptors: from transcriptional control to clinical practice, Curr Opin Lipidol 12: 2001, 245-254).

Die Wirksamkeit der Verbindungen wurde wie folgt getestet:

Für die Analyse der Wirkstärke von Substanzen, die an humanes PPAR α binden und es in agonistischer Weise aktivieren, wird eine stabil transizierte HEK-Zelllinie (HEK= human embryo kidney) benutzt, die hier als „PPAR α -Reporterzelllinie“ bezeichnet wird. Die Aktivität von PPAR α -Agonisten wird in einem 3-Tagestest bestimmt, der nachfolgend beschrieben ist:

Die PPAR α -Reporterzelllinie wird bis zu einer 80 %igen Konfluenz in DMEM-Medium (# 41965-039, Life Technologies) kultiviert, das mit folgenden Zusätzen versehen ist: 10% cs-FKS (fötales Kälberserum, #SH-30068.03, Hyclone), Antibiotika (0,5 mg/ml Zeozin [#R250-01, Invitrogen], 0,5 mg/ml G418 [#10131-019, Life Technologies], 1% Penicillin-Streptomycin-Lösung [#15140-031, Life Technologies]) und 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies). Die

Kultivierung erfolgt in Standard-Zellkulturflaschen (# 33111, Becton Dickinson) in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂. Die zu 80% konfluenten Zellen werden einmal mit 30 ml PBS gewaschen (#14190-094, Life Technologies), mit 2 ml Trypsinlösung (#25300-054, Life Technologies) für 2 min bei 37°C behandelt, in 5 ml des oben beschriebenen Mediums aufgenommen und in einem Zellzählgerät gezählt. Nach der Verdünnung auf 500.000 Zellen/ml werden jeweils 100.000 Zellen pro Loch einer 96 Loch-Mikrotiterplatte mit klarem Plastikboden (#3610, Corning Costar) ausgesät. Die Platten werden für 24 h in einem Zellkulturbrutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

10

Zu testende PPARalpha-Agonisten werden in einer Konzentration von 10 nM in DMSO gelöst. Diese Stocklösung wird in phenolrot-freiem DMEM Medium (#21063-029, Life Technologies) verdünnt, das mit 5% of cs-FKS (#SH-30068.03, Hydrolone), 2 mM L-Glutamin (#25030-032, Life Technologies) und den bereits unter dem Punkt „Aussaat der Zellen“ beschriebenen Antibiotika (Zeozin, G418, Penicillin und Streptomycin) versetzt war.

15

Üblicherweise werden Testsubstanzen in 11 verschiedenen Konzentrationen getestet (10 µM; 3.3 µM; 1 µM; 0.33 µM; 0.1 µM; 0.033 µM; 0.01 µM; 0.0033 µM; 0.001 µM; 0.00033 µM; und 0.0001 µM). Potentere Verbindungen werden in Konzentrationsbereichen von 1 µM bis 10 pM bzw. 100 nM bis 1 pM geprüft.

20

Das Medium der an Tag 1 ausgesäten PPARalpha-Reporterzelllinie wird vollständig aus jedem Loch abgesaugt und die in Medium verdünnten Testsubstanzen sofort zu den Zellen zugegeben. Die Verdünnung und Zugabe der Substanzen kann mit einem Roboter erfolgen (Beckman Biomek 2000). Das Endvolumen der in Medium verdünnten Testsubstanzen beträgt 100 µl pro Loch einer 96 Lochplatte. Die DMSO-Konzentration in dem Assay ist immer unter 0.1 % v/v, um zelltoxische Effekte des Lösungsmittels zu vermeiden.

25

Jede Platte wird mit einem Standard PPARalpha-Agonisten belegt, der ebenfalls in 11 verschiedenen Konzentrationen verdünnt wird, um die Funktionsfähigkeit des Assays in jeder Einzelplatte nachzuweisen. Die Testplatten werden für 24h in einem Brutschrank bei 37°C und 5% CO₂ inkubiert.

30

Die mit den Testsubstanzen behandelten PPARalpha-Reporterzellen werden aus dem Brutschrank entnommen und für 1h bei -20°C eingefroren, um die Zellyse zu verbessern. Nach dem Auftauen der Platten, das über mindestens 30 min. bei Raumtemperatur erfolgt, werden 50 µl Puffer 1 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch zupipettiert und die Platten im Anschluß daran in ein Lumineszenzmeßgerät mit Pipettiereinheit (Luminoscan Ascent, LabSystems) überführt. Die Luziferasereaktion wird in dem Meßgerät durch Zupipettieren von je 50 µl Puffer 2 (Luc-Screen kit #LS1000, PE Biosystems Tropix) zu jedem Loch der 96 Lochplatte gestartet. Die Zugabe des Puffers in jedes einzelne Loch erfolgt in definierten und gleichen Zeitintervallen nach den Angaben des Geräteherstellers (LabSystems). Alle Proben werden exakt 16 min. nach Zugabe von Puffer 2 gemessen. Die Meßzeit beträgt 10 sec. pro Probe.

10

15

Die Rohdaten des Lumineszenzmeßgerätes werden in ein Microsoft Excel-File transferiert. Dosis-Wirkungskurven, sowie EC₅₀-Werte werden mit dem Programm XL.Fit nach Vorgabe des Herstellers (IDBS) berechnet.

Die Ergebnisse für die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I sind in der folgenden Tabelle I angegeben:

20

Tabelle I

Beispiel Nr.	EC50 PPARalpha [nM]
8	7,2
11	12,3
12	20,7
29	52,9
32	3,1
36	5,5
40	4,5
53	0,57
63	16,9
69	38,6
72	10,9
82	6,3
89	5,4
97	5,3
102	24,0

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

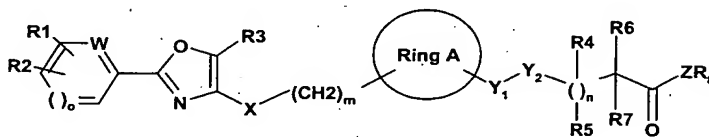


Tabelle II:

5 Im folgenden sind:

Ring A = Cyclohexan-1,3-diyl, W = O,S, falls o = 0 oder W = CH, falls o = 1, X = CH2O, R4 = R5 = H, Z = O und R8 = H.

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
1	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
2	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C4H9	H	-	-
3	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-CH3	H	-	-
4	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-PhCH2	H	-	-
5	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	CH3	CH3	H	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
6	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(R)-i-C3H7	H	-	-
7	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(2S)-Pyrrolidin-2-yl		-	-
8	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(2S)-Pyrrolidin-2-yl		-	-
9	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
10	m-Br	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
11	m-CF3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
12	p-CH3	H	i-C3H7	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
13	m-OCH3	H	i-C3H7	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
14	m-OCH3	H	i-C3H7	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7 ^a	H	-	-
15	m-OCH3	H	CF3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
16	m-CF3	H	CF3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
17	p-CH3	H	CF3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
18	p-CH3	H	Ph	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
19	m-OCH3	H	Ph	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
20	m-OCH3	H	Et	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
21	p-CH3	H	Et	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-

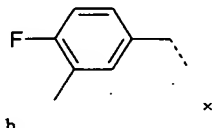
Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
22	m-OCH3	H	cycl-C6H11	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
23	p-CH3	H	cycl-C6H11	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	H	-	-
24	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclohexyl		H	-	-
25	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclopentyl		H	-	-
26	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclopentyl		H	-	-
27	m-CF3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	Cyclopentyl		H	-	-
28	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	CH3	-	-
29	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	PhCH2	-	-
30	p-CH3	H	CH3	CH	0	CO	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	n-C3H7	-	-
31	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	n-C3H7	-	-	-
32	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-
33	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	C2H5	-	-	-
34	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	PhCH2	-	-	-
35	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-
36	m-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
37	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	H	CH3	-	-	-
38	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
39	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	Cyclopentyl		-	-	-
40	p-F	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
41	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
42	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
43	5-CH3	H	CH3	O	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
44	p-OCH3	m-OCH3	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
45	p-CH3	H	Ph	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
46	p-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
47	p-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
48	H	H	CH3	S	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
49	m-OCF3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
50	p-i-C3H7	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
51	m-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
52	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	H	-	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
53	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	CH3	-	-	-
54	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	C2H5	-	-	-
55	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	n-C5H11	-	-	-
56	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	i-C3H7	-	-	-
57	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	CH3	CH3	-	-	-
58	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	Ph	-	-	-
59	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	cycl-C6H11	-	-	-
60	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	H	n-C3H7	-	-	-
61	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	S	0	Cyclobutyl		-	-	-
62	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	H	-	-	-
63	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	n-C5H11	-	-	-
64	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	CH3	CH3	-	-	-
65	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	i-C3H7	-	-	-
66	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO	0	H	n-C3H7	-	-	-
67	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	H	-	-	-
68	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	n-C5H11	-	-	-

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
69	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	CH3	CH3	-	-	-
70	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	i-C3H7	-	-	-
71	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	SO2	0	H	n-C3H7	-	-	-
72	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NH	0	H	(S)-i-C3H7	-	-	-
73	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COCH3	-	-
74	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COPh	-	-
75	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2CH3	-	-
76	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2CH2SO2CH3	-	-
77	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	SO2(p-Tol)	-	-
78	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	NR9	0	H	(S)-i-C3H7	COOMe	-	-
79	p-CH3	H	CH3	CH	1	CH2	O	0	CH3	CH3	-	-	-
80	p-CH3	H	CH3	CH	1	CH2	O	0	CH3	C2H5	-	-	-
81	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	H	-	-	-
82	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	CH3	-	-	-
83	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	C2H5	-	-	-
84	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	n-C3H7	-	-	-

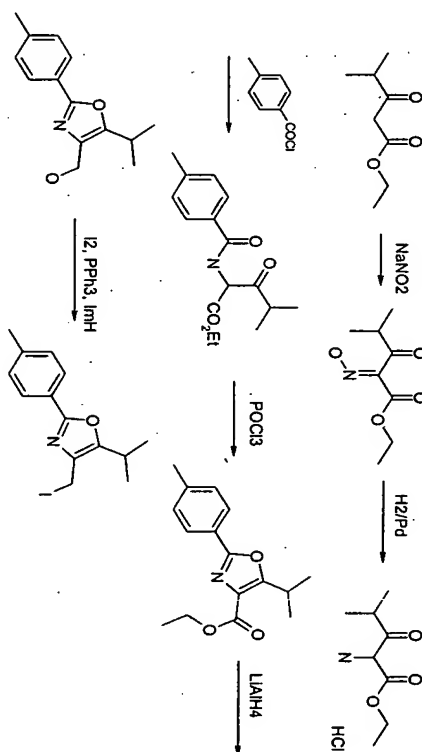
Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
85	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	CH3	CH3	-	-	-
86	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	CH3	CH3	-	-	-
87	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	i-C3H7	-	-	-
88	m-OCH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	i-C3H7	-	-	-
89	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	PhCH2	-	-	-
90	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	H	i-C4H9	-	-	-
91	m-CF3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	n-C3H7	n-C3H7	-	-	-
92	p-CH3	H	CH3	CH	0	CH2	CH2	0	Cyclopentyl		-	-	-
93	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	C2H5	-	-	-
94	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	n-C3H7	-	-	-
95	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	H	-	-	-
96	p-F	H	CH3	CH	0	-	CH2	2	H	CH3	-	-	-
97	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	1	H	(p-CF3-C6H4)-CH2O	-	-	-
98	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	1	H	n-C3H7O	-	-	-
99	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	0	Cyclopropyl		-	-	-
100	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	0	H	CH2NR10R11	-	CH3	PhCH2

Bsp	R1	R2	R3	W	m	Y1	Y2	n	R6	R7	R9	R10	R11
101	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	0	H	CH ₂ NR ₁₀ R ₁₁	-	CH ₃	PhCH ₂ CH ₂
102	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	0	H	CH ₃ OCH ₂	-	-	-
103	m-CH3	H	CH3	CH	0	-	O	0	H		-	-	-

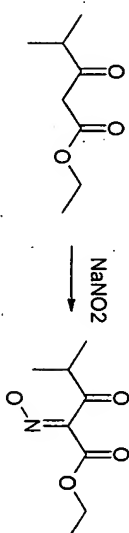
^a liegt als Diastereomergemisch vor

^b Die gestrichelte Linie gibt die Verknüpfungsstelle an.

Bausteinsynthese nach Verfahren K:



2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester



42.4 g 4-Methyl-3-oxo-pentansäureethylester werden in 100 ml Eisessig gelöst und bei 5°C mit 21 g Natriumnitrit, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man lässt innerhalb einer Stunde auf Raumtemperatur erwärmen, fügt sodann 100 ml Wasser hinzu und rührt eine weitere Stunde bei Raumtemperatur nach. Man extrahiert dreimal mit je 150 ml Methyl-tert-butylether, die vereinigten organischen Phasen werden mit 200 ml Wasser versetzt und durch Zugabe von festem NaHCO₃ neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 46 g 2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester als Öl. C₈H₁₃NO₄ (187.20), MS(ESI) = 188 (M+H⁺).

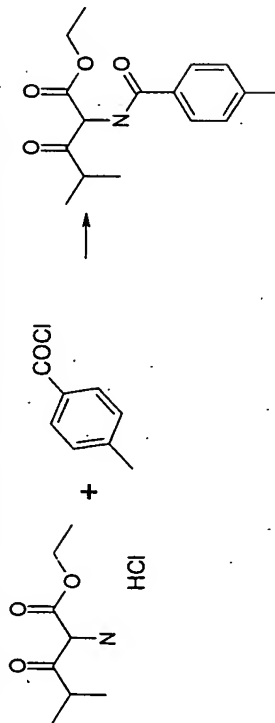
= 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylesterhydrochlorid



In 200 ml Ethanol werden 10 g HCl eingeleitet. 46 g 2-Hydroxyimino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester werden darin gelöst und mit 5 g Pd(10% auf Kohle) versetzt und 8 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 45 g 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylesterhydrochlorid als weißen Feststoff. $C_8H_{15}NO_3 \cdot HCl$ (209.5), $MS(ESI) = 188$ ($M+H^+$).

10

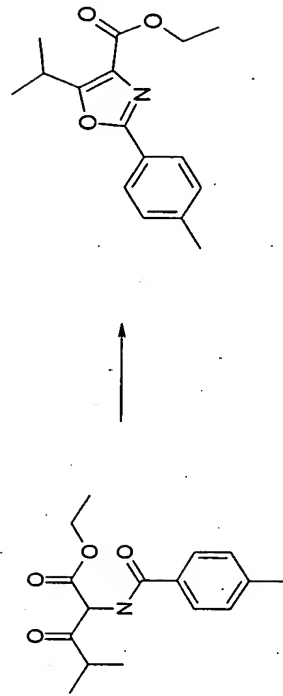
4-Methyl-2-(4-methyl-benzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester



10 g 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylesterhydrochlorid und 7.4 g 4-Methyl-benzoylchlorid werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und bei 0°C langsam und tropfenweise mit 13.3 ml Triethylamin versetzt. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur nach, dann wird mit Wasser gewaschen, die organische Phase abgetrennt, über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 13 g 4-Methyl-2-(4-methyl-benzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester als Öl. $C_{16}H_{21}NO_4$ (291.35), $MS(ESI) = 292$ ($M+H^+$).

20

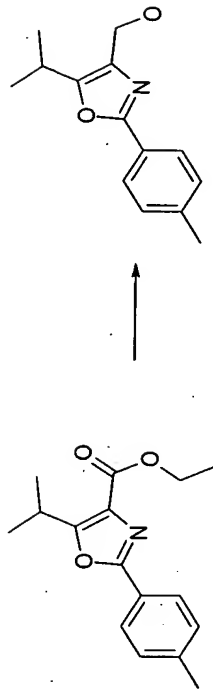
5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester



13 g 4-Methyl-2-(4-methyl-benzoylamino)-3-oxo-pentansäureethylester werden in 80 ml Phosphoroxychlorid 2h unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Phosphoroxychlorid wird im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand in 200 ml Dichlormethan gelöst, dreimal mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 11 g 5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester als bräunlichen Feststoff. $C_{16}H_{19}NO_3$ (273.33), $MS(ESI) = 292$ ($M+H^+$), $Rf(n\text{-Heptan:Ethylacetat}) = 2:1 = 0.43$.

10

(5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)-methanol

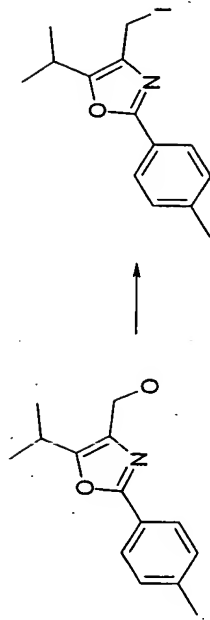


11 g 5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbonsäureethylester werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C mit 40 ml einer 1 molaren Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min wird das Reaktionsgemisch mit 50 ml 1N HCl versetzt und fünfmal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 6:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 4.3 g (5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-yl)-methanol als hellgelben Feststoff.

20

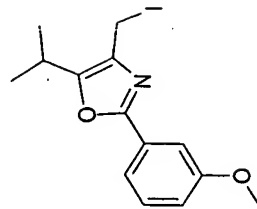
3 C14H17NO2 (231.30), MS(ESI) = 232 (M+H⁺), Rf(n-Heptan:Ethylacetat) = 1:1) = 0.17.

4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxazol



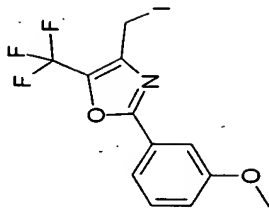
500 mg (5-Isopropyl-2-p-tolyloxazol-4-yl)-methanol werden zusammen mit 690 mg Triphenylphosphin und 600 mg Imidazol in 20 ml Toluol gelöst. Man gibt 715 mg Iod hinzu und rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Dann wird 10 ml gesättigte Natriumcarbonat-Lösung und 500 mg Iod nachgegeben. Nach 10 Minuten wird die organische Phase abgetrennt und zweimal mit gesättigter Na2S2O3-Lösung gewaschen, über MgSO4 getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 400 mg 4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxazol als weißen Feststoff. C14H16INO (341.19), MS(ESI): 342 (M+H⁺), Rf(n-Heptan:Ethylacetat) = 1:1) = 0.75.

Analog zur Bausteinsynthese nach Verfahren K wurde aus 2-Amino-4-methyl-3-oxo-pentansäureethylester hydrochlorid und 3-Methoxy-benzoylchlorid 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-isopropyl-oxazol erhalten.



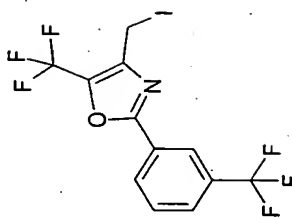
C14H16INO2 (357.19), MS(ESI): 358 (M+H⁺), Rf(n-Heptan:Ethylacetat) = 1:1) = 0.60.

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxazol wurde aus 4,4,4-Trifluor-3-oxo-buttersäureethylester und 3-Methoxy-benzoylchlorid 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol erhalten.



C12H9F3INO2 (383.11), MS(ESI): 384 (M+H⁺).

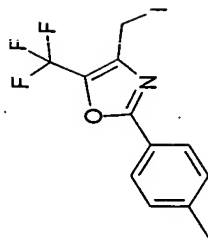
10 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxazol wurde aus 4,4,4-Trifluor-3-oxo-buttersäureethylester und 3-Trifluormethylbenzoylchlorid 4-Iodmethyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol erhalten.



C12H6F6INO (421.08), MS(ESI): 422 (M+H⁺).

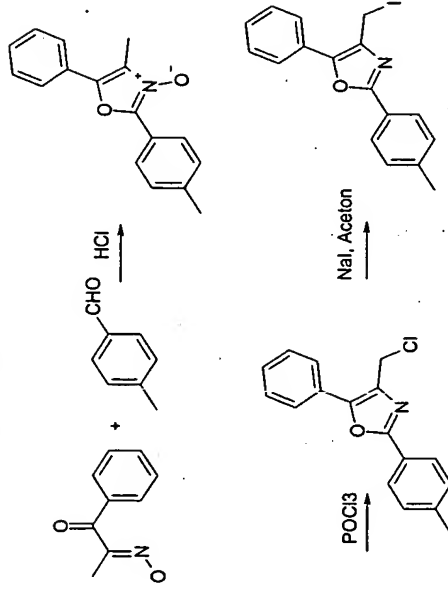
15

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-isopropyl-2-p-tolyloxazol wurde aus 4,4,4-Trifluor-3-oxo-buttersäureethylester und 4-Methyl-benzoylchlorid 4-Iodmethyl-5-trifluormethyl-2-p-tolyloxazol erhalten.

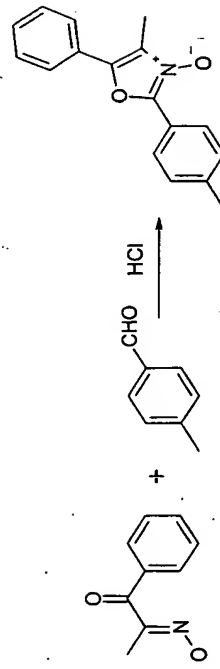


C12H9F3NO (367.11), MS(ESI): 368 (M+H⁺).

5 Bausteinsynthese nach Verfahren L:



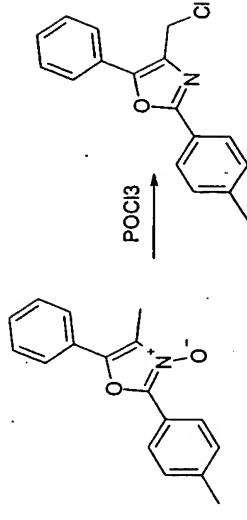
4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid



10 12.5 g 1-Phenyl-1,2-propanedion-2-oxim und 10 ml p-Toluolaldehyd werden in 50 ml Eisessig gegeben und 30 Minuten unter Eiskühlung HCl Gas durchgeleitet. Durch Zugabe von Methyl-tert-butylether wird das Produkt als Hydrochlorid ausgefällt, abgesaugt und der Niederschlag mit Methyl-tert-butylether gewaschen. Man

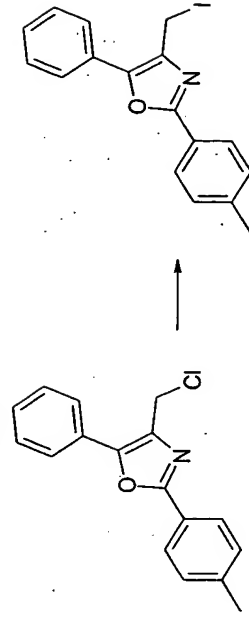
suspendiert den Niederschlag in Wasser und stellt mit Ammoniak einen basischen pH-Wert ein. Es wird dreimal mit je 200 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6.4 g 4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid als weißen Feststoff. C17H15NO₂ (265.31), MS(ESI) = 266 (M+H⁺).

4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol



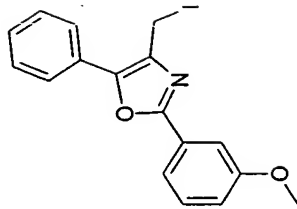
10 6.4 g 4-Methyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol 3-oxid werden in 50 ml Chloroform gelöst, mit 2.4 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, mit Ammoniak ein schwach alkalischer pH-Wert eingestellt und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 5.4 g 4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol als gelben Feststoff. C17H14ClNO (283.76), MS(ESI) = 284 (M+H⁺), Rf(n-Heptan:Ethylacetat) = 7:1) = 0.41.

20 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol



- 1.8 g 4-Chlormethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol werden zusammen mit 3 g Natriumiodid in 150 ml Aceton 2 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemischs wird 300 ml Methyl-tert-butylether zugefügt, das Gemisch dreimal mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 2.7 g 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol als hellgelben Feststoff.
- C17H14INO (375.21), MS(ESI): 376 (M+H⁺).

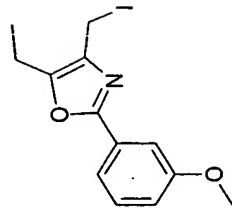
- 10 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Phenyl-1,2-propandion-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-2-(3-methoxyphenyl)-5-phenyl-oxazol erhalten.



C17H14INO₂ (391.21), MS(ESI): 392 (M+H⁺).

15

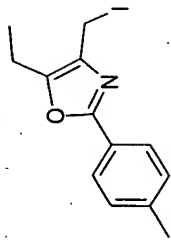
- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Ethyl-1,2-propandion-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-5-ethyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol erhalten.



C13H14INO₂ (343.17), MS(ESI): 344 (M+H⁺).

20

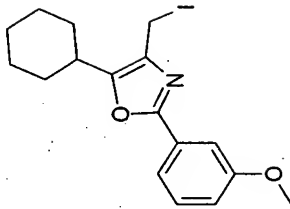
- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Ethyl-1,2-propandion-2-oxim und p-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-ethyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.



5

C13H14INO (327.17), MS(ESI): 328 (M+H⁺).

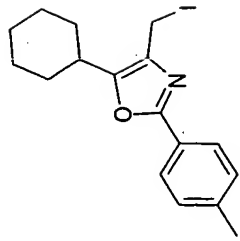
- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Cyclohexyl-1,2-propandion-2-oxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-5-cyclohexyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol erhalten.



C17H20INO₂ (397.26), MS(ESI): 398 (M+H⁺).

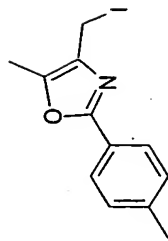
15

- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus 1-Cyclohexyl-1,2-propandion-2-oxim und p-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-cyclohexyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.



C17H20INO (381.26), MS(ESI): 382 (M+H⁺).

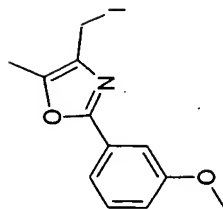
- 5 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und p-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol erhalten.



C12H12INO (313.14), MS(ESI): 314 (M+H⁺).

10

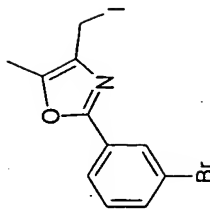
- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und m-Anisaldehyd 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol erhalten.



C12H12INO2 (329.14), MS(ESI): 330 (M+H⁺).

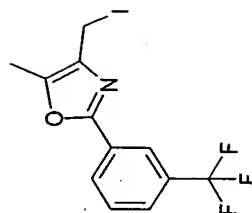
15

- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Bromo-benzaldehyd 2-(3-Bromo-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhalten.



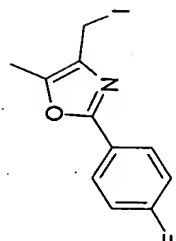
5 C11H9BrINO (377.01/379.01), MS(ESI): 378/380 (M+H⁺).

- Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Trifluormethylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-oxazol erhalten.



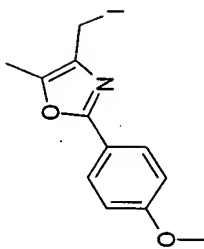
C12H9F3INO (367.11), MS(ESI): 368 (M+H⁺).

- 15 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Fluorbenzaldehyd 2-(4-Fluoro-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol erhalten.



- C₁₁H₉F₃INO (317.10), MS(ESI):318 (M+H⁺).

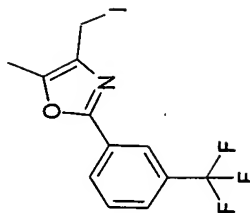
5 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Methoxybenzaldehyd 4-Iodmethyl-2-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol erhalten.



C₁₂H₁₂INO₂ (329.14), MS(ESI):330 (M+H⁺).

10

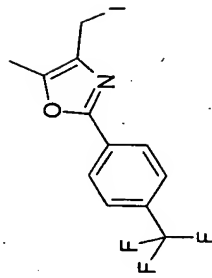
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Trifluormethylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol erhalten.



15 C₁₂H₉F₃INO (367.11), MS(ESI):368 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Trifluormethylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol erhalten.

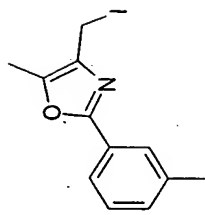
20



C₁₂H₉F₃INO (367.11), MS(ESI):368 (M+H⁺).

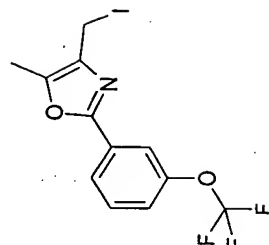
5

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und m-Toluolaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol erhalten.



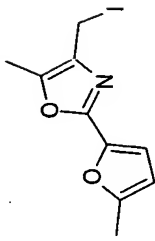
10 C₁₂H₁₂INO (313.14), MS(ESI):314 (M+H⁺).

15 Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 3-Trifluormethoxybenzaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-oxazol erhalten.



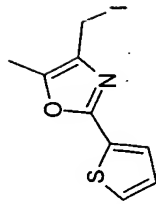
C₁₂H₉F₃INO₂ (383.11), MS(ESI):384 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 5-Methylfuran-2-carbaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol erhalten.



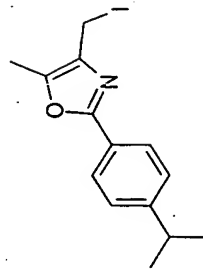
C₁₀H₁₀INO₂ (303.11), MS(ESI):304 (M+H⁺).

Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und Thiophen-2-carbaldehyd 4-Iodmethyl-5-methyl-2-thiophen-2-yl-oxazol erhalten.



C₉H₈INOS (305.14), MS(ESI):306 (M+H⁺).

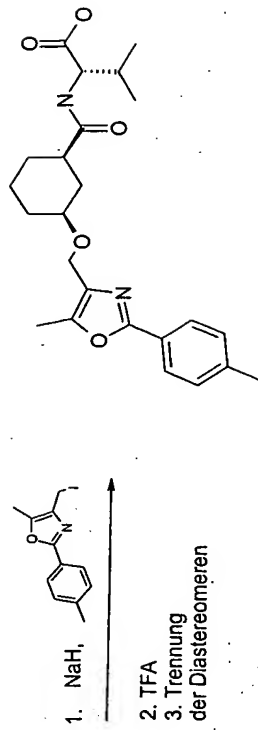
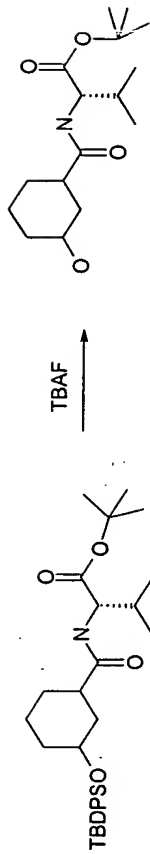
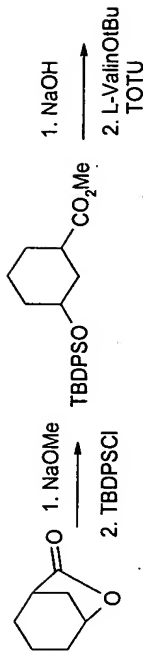
Analog zur Bausteinsynthese von 4-Iodmethyl-5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol wurde aus Diacetylmonoxim und 4-Isopropylbenzaldehyd 4-Iodmethyl-2-(4-isopropyl-phenyl)-5-methyl-oxazol erhalten.



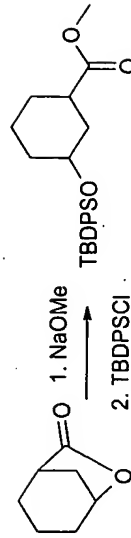
C₁₄H₁₆INO (341.19), MS(ESI):342 (M+H⁺).

Beispiel 1:

(S)-3-Methyl-2-([(1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino)-buttersäure



(1R,3S)-[(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexanecarbonsäuremethylester]

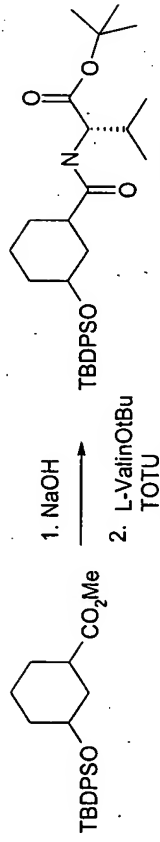


22 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-one werden in 200 ml Methanol gelöst und mit 10%iger Natriummethanolat-Lösung versetzt bis ein pH von 10 erreicht ist. Man rührt 30 Minuten bei Raumtemperatur nach, dann wird durch Zugabe von

verdünnter Essigsäure neutralisiert und das Gemisch im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat gelöst, über MgSO₄ getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Man erhält 21 g des Methylresters als farbloses Öl. Dieser wird in 200 ml Dimethylformamid gelöst und mit 43 g tert-Butyldiphenylsilylchlorid, 13 g Imidazol und 1 g Dimethylaminopyridin versetzt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methyl-*tert*-butylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen.

Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Man erhält 56,8 g (*cis*-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl. C₂₄H₃₂O₃Si (396,61), MS(ESI): 397 (M+H⁺).

2-[[[(1*R*,3*S*)/(1*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester



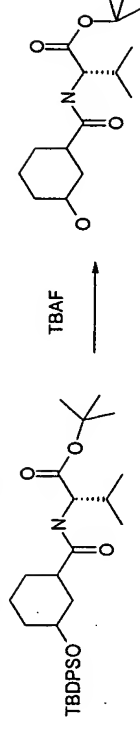
36,8 g (*cis*-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonsäure werden in 150 ml *i*-Propanol gelöst und mit 8 g NaOH, gelöst in 50 ml Wasser, versetzt. Es wird 1 Stunde auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und durch Zugabe von 2N HCl neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum

eingeengt und dreimal mit je 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 34 g der freien Säure als farbloses Öl (*R*_f(Ethylacetat) = 0,63). Diese wird in 250 ml Dimethylformamid gelöst und mit 18,6 g L-Valin-*tert*-butylesterhydrochlorid versetzt. Bei 0°C werden 29,1 g O-

[Cyan(ethoxycarbonyl)methylenamino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat zugegeben. Nach 10 Minuten wird das Eisbad entfernt und 23,9 g Hydroxybenzotriazol und 61,8 ml Hünigsbase zugegeben. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der resultierende Rückstand in Ethylacetat gelöst und dreimal mit gesättigter

NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Eluens *n*-Heptan: Ethylacetat = 2:1 gereinigt. Man erhält 43,0 g 2-[[[(1*R*,3*S*)/(1*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester als gelbes Öl. C₃₂H₄₇NO₄Si (537,82), MS(ESI): 538.

2-[[[(1*R*,3*S*)/(1*S*,3*R*)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester

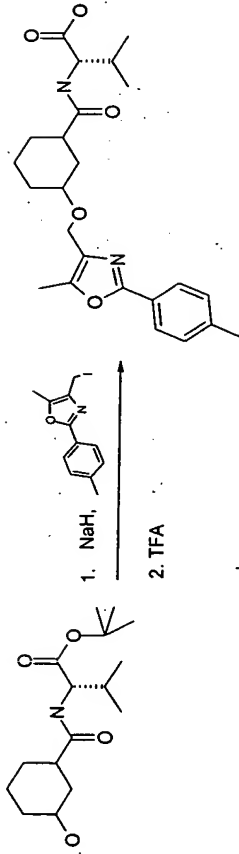


43,0 g 2-[[[(1*R*,3*S*)/(1*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester werden in 80 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 80 ml einer 1M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, versetzt. Man rührt 3h bei 60°C nach, dann wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Eluens *n*-Heptan: Ethylacetat = 5:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 18 g eines weißen Feststoffs. Da dieser noch leicht verunreinigt ist werden 8g nochmals einer Kieselgelreinigung unterzogen.

Man erhält 6,8 g 2-[[[(1*R*,3*S*)/(1*S*,3*R*)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester als weißen Feststoff. C₁₆H₂₉NO₄ (299,41), MS(ESI): 300 (M+H⁺).

2-[[[(1*R*,3*S*)/(1*S*,3*R*)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester kann durch chirale HPLC getrennt werden. Man erhält 2-[[[(1*R*,3*S*)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester (*R*_t = 4,9 min) und 2-[[[(1*S*,3*R*)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl]-amino]-(3*S*)-methyl-buttersäure-*tert*-butylester (*R*_t = 5,7 min) als farblose Lyophilisate. (Chiralpak AD/34 250x4,6; Eluens *n*-Heptan:Ethanol:Methanol = 20:1:1+0,1% Trifluoressigsäure).

(S)-3-Methyl-2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure



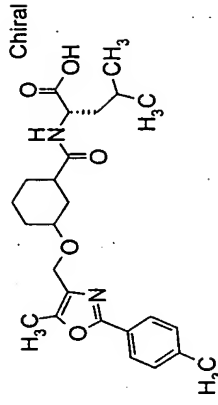
4,0 g 2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 6,3 g 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol werden in 50 ml Dimethylformamid gelöst und portionsweise mit 800 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach, danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 200 ml Methyl-tert.-butylether verdünnt und dreimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand wird in 40 ml Dichlormethan gelöst und mit 20 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 5 Stunden bei

Raumtemperatur nach. Anschließend werden 100 ml Toluol zugefügt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Lösungsmittel n-Heptan: Ethylacetat = 2:1 => Ethylacetat gereinigt. Man erhält 1,5 g eines braunen Feststoffes. Dieser wird mittels RP-HPLC weiter gereinigt. Man erhält 1,0 g des Diastereomergemisches (S)-3-Methyl-2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure als farblosen amorphen Feststoff. C₂₄H₃₂N₂O₅ (428,53), MS(ESI): 429 (M+H⁺).

Das Diastereomergemisch (S)-3-Methyl-2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure kann durch chirale HPLC getrennt werden. Man erhält (S)-3-Methyl-2-(((1R,3S)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure (R_t = 6,7 min) und (S)-3-Methyl-2-(((1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure (R_t = 5,5 min) als farblose Lyophilisate. (Chiralcel AD/H259x4,6; Eluens Acetonitril:Ethanol:Methanol = 45:4:1+0,1%, Trifluoressigsäure).

Beispiel 2

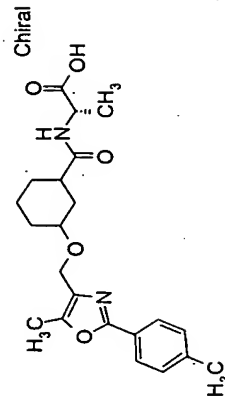
Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Leucin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomergemisch (S)-4-Methyl-2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-pentansäure erhalten.



C₂₅H₃₄N₂O₅ (442,56), MS(ESI): 443 (M+H⁺).

Beispiel 3

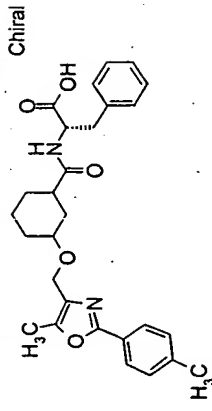
Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Alanin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomergemisch (S)-2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexane-carbonyl)-amino)-propionsäure erhalten.



C₂₂H₂₈N₂O₅ (400,48), MS(ESI): 401 (M+H⁺).

Beispiel 4

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Phenylalanin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-amino-3-phenyl-propionsäure erhalten.

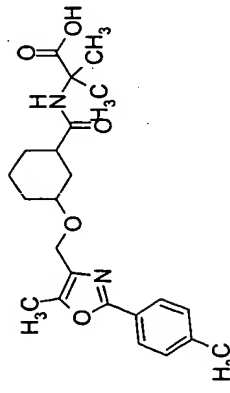


C28H32N2O5 (476.58), MS(ESI): 477 (M+H⁺).

10

Beispiel 5

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Amino-2-methyl-propionsäure-*tert*-butylesterhydrochlorid das Racemat 2-Methyl-2-amino-3-phenyl-propionsäure erhalten.



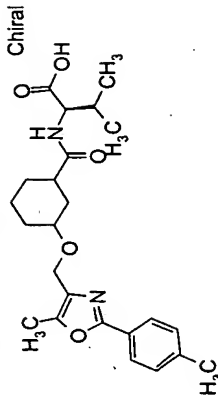
C23H30N2O5 (414.51), MS(ESI): 415 (M+H⁺).

20

Beispiel 6

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (D)-Valin-*tert*-

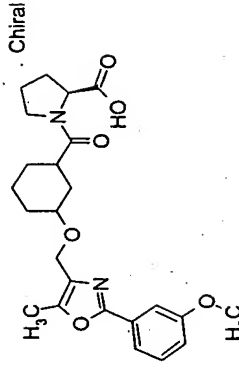
butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (R)-3-Methyl-2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarboxyl)-amino)-buttersäure erhalten.



C24H32N2O5 (428.53), MS(ESI): 429 (M+H⁺).

Beispiel 7

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-Prolin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-1-((1R,3S)/(1S,3R)-3-(2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarboxyl)-pyrrolidine-2-carbonsäure erhalten.

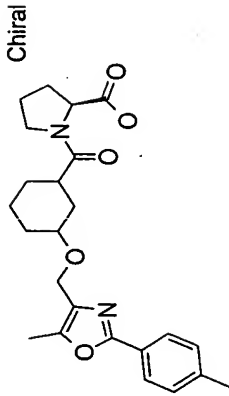


C24H30N2O6 (442.52), MS(ESI): 443 (M+H⁺).

Beispiel 8

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und (L)-Prolin-*tert*-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-1-((1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-

Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl]-pyrrolidine-2-carbonsäure erhalten.



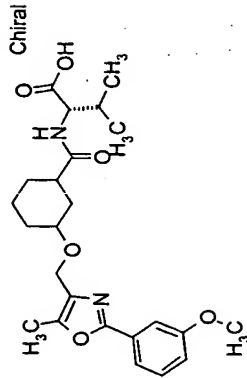
5

C24H30N2O5 (426.52), MS(ESI): 427 (M+H⁺).
MS(ESI): 443 (M+H⁺).

10 Beispiel 9

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexanecarbonsäure, 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-((1R,3S)/(1S,3R)-3-(2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl)-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.

15

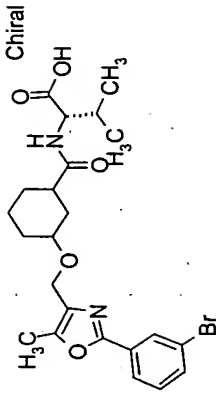


C24H32N2O6 (444.53), MS(ESI): 445 (M+H⁺).

20 Beispiel 10

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexanecarbonsäure, 4-Iodmethyl-2-(3-bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-

Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-((1R,3S)/(1S,3R)-3-[2-(3-Bromo-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanecarbonyl)-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.

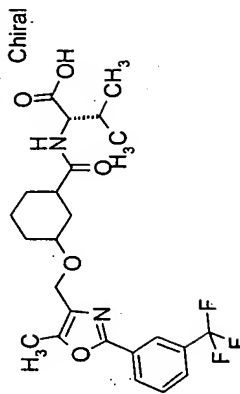


5 C23H29BrN2O5 (493.40), MS(ESI): 493 (M+H⁺).

Beispiel 11

Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexanecarbonsäure, 4-Iodmethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol und (L)-Valin-tert.-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-3-Methyl-2-((1R,3S)/(1S,3R)-3-[5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanecarbonyl)-amino)-buttersäure erhalten.

10

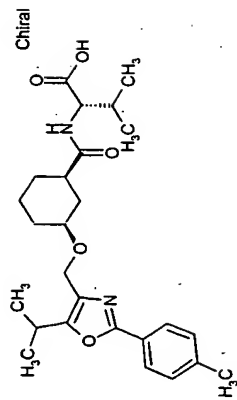


15 C24H29F3N2O5 (482.50), MS(ESI): 483 (M+H⁺).

Beispiel 12

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-(((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-isopropyl-oxazol (S)-2-(((1R,3S)-3-(5-Isopropyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl)-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.

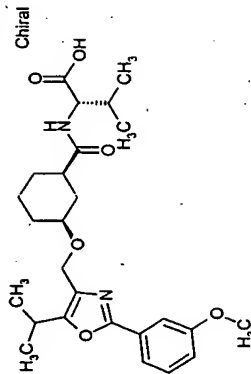
20



C26H36N2O5 8456.59), MS(ESI): 457 (M+H⁺).

Beispiel 13

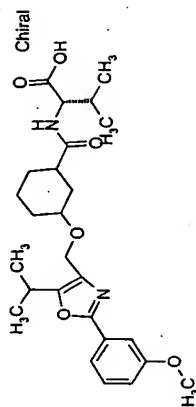
Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-(((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-isopropyl-oxazol (S)-2-(((1R,3S)-3-[5-Isopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl)-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.



C26H36N2O6 (472.59), MS(ESI): 473 (M+H⁺).

Beispiel 14

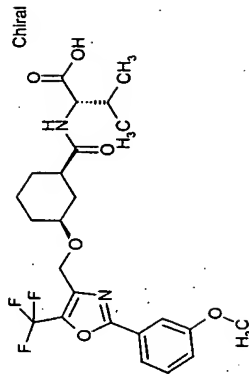
Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-isopropyl-oxazol und (L)-Valin-tert-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-[5-Isopropyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl)-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.



C26H36N2O6 (472.59), MS(ESI): 473 (M+H⁺).

Beispiel 15

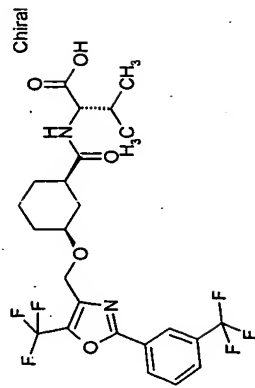
Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-(((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol (S)-2-(((1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl)-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.



C24H29F3N2O6 (498.50), MS(ESI): 499 (M+H⁺).

Beispiel 16

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-(((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-(((1R,3S)-3-[5-trifluoromethyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure erhalten.

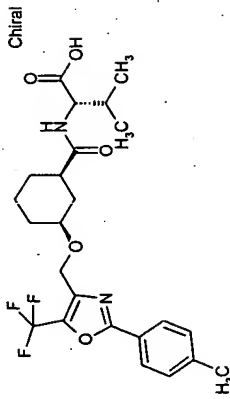


C24H26F6N2O5 (536.48), MS(ESI): 537 ($M+H^+$).

5 Beispiel 17

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[[[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-trifluormethyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-[[[(1R,3S)-3-(2-p-tolyl-5-trifluormethyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino]-buttersäure erhalten.

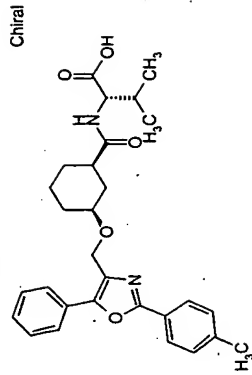
10



C24H29F3N2O5 (482.50), MS(ESI): 483 ($M+H^+$).

15 Beispiel 18

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[[[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-phenyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-[[[(1R,3S)-3-(5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino]-buttersäure erhalten.

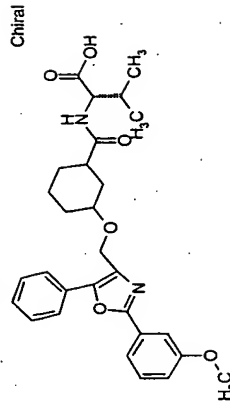


C29H34N2O5 (490.60), MS(ESI): 491 ($M+H^+$).

5 Beispiel 19

Analog zu Beispiel 1 wurde aus cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexanecarbonsäure, 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol und (L)-Valin-tert-butylesterhydrochlorid das Diastereomerengemisch (S)-2-[(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-phenyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanecarbonyl]-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.

10

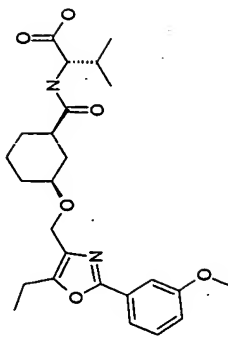


C29H34N2O6 (506.60), MS(ESI): 507 ($M+H^+$).

15 Beispiel 20

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-[[[(1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-ethyl-oxazol (S)-2-[[[(1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-ethyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanecarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

Chiral

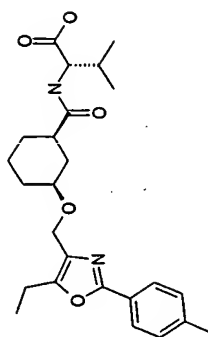


C25H34N2O6 (458.56), MS(ESI): 459 (M+H⁺).

Beispiel 21

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-(((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester 4a und 4-Iodmethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-ethyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-(((1R,3S)-3-(5-ethyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure erhalten.

Chiral

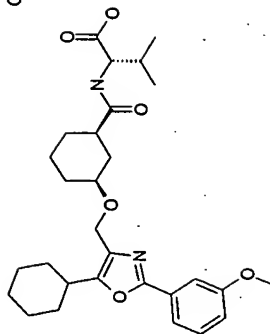


C25H34N2O5 (442.56), MS(ESI): 443 (M+H⁺).

Beispiel 22

Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-(((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(3-methoxy-phenyl)-5-cyclohexyl-oxazol (S)-2-(((1R,3S)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-cyclohexyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarbonyl)-amino)-3-methyl-buttersäure erhalten.

Chiral

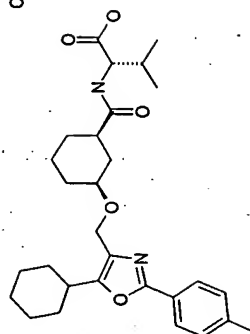


C29H40N2O6 (512.65), MS(ESI): 513 (M+H⁺).

Beispiel 23

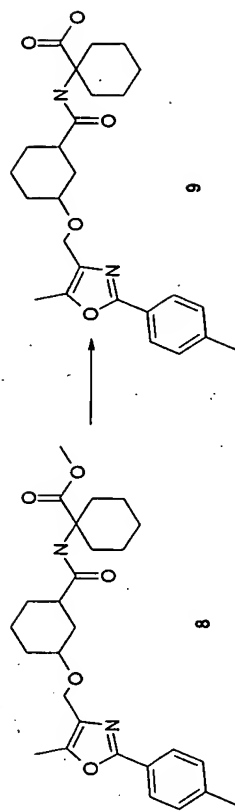
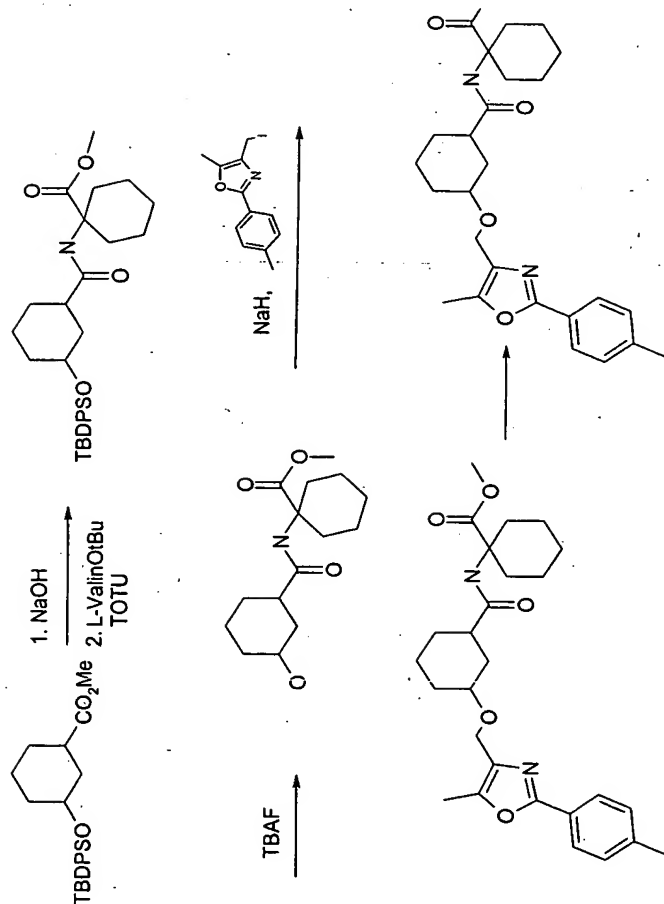
Analog zu Beispiel 1 wurde aus 2-(((1R,3S)-3-Hydroxy-cyclohexancarbonyl)-amino)-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-2-(4-methyl-phenyl)-5-cyclohexyl-oxazol (S)-3-Methyl-2-(((1R,3S)-3-(5-cyclohexyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl)-amino)-buttersäure erhalten.

Chiral



C29H40N2O5 (496.65), MS(ESI): 497 (M+H⁺).

Beispiel 24



500 mg des Racemats 1-[(cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

cyclohexancarbonyl]-amino)-cyclohexancarsäuremethylester werden in 10 ml

tert.-Butanol gelöst und mit 1 ml 10 N KOH versetzt. Es wird 1 Tag unter Rückfluss

zum Sieden erhitzt. Nach Neutralisation mit 2N HCl wird die organische Phase

abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit je 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und

anschließend die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand

wird durch RP-HPLC gereinigt. Man erhält 170 mg 1-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-

Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino)-cyclohexane-

carbonsäure als farbloses Lyophilisat. C₂₆H₃₄N₂O₅ (454.47), MS(ESI): 455 (M +

H⁺).

Beispiel 25

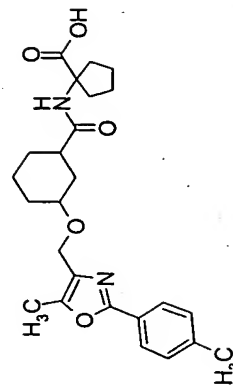
Analog zu Beispiel 24 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-

silanyloxy)-cyclohexancarsäure, 1-Amino-

cyclopentancarsäuremethylesterhydrochlorid und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-

tolyl-oxazol das Racemat 1-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-

ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino)-cyclopentancarsäure erhalten.



Analog zu Beispiel 1 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-

cyclohexancarsäure, 1-Amino-cyclohexancarsäuremethylesterhydrochlorid

und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol das Racemat 1-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-

Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonyl]-amino)-

cyclohexancarsäuremethylester erhalten. C₂₇H₃₆N₂O₅(468.60), MS(ESI):

469.

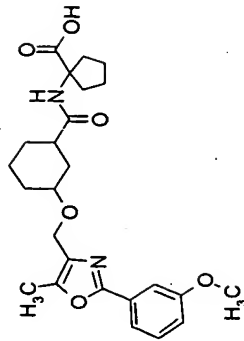
1-[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

cyclohexancarbonyl]-amino)-cyclohexane-carbonsäure.

C25H32N2O5 (440.54), MS(ESI): 441 (M + H⁺).

Beispiel 26

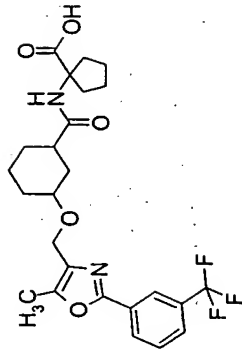
- 5 Analog zu Beispiel 24 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 1-Amino-cyclopentancarbonsäuremethylesterhydrochlorid und 4-Iodmethyl-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-oxazol das Racemat 1-((1R,3S)/(1S,3R)-3-[2-(3-Methoxyphenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarboxyl)-amino)-cyclopentancarbonsäure erhalten.



C25H32N2O6 (456.54), MS(ESI): 457 (M + H⁺).

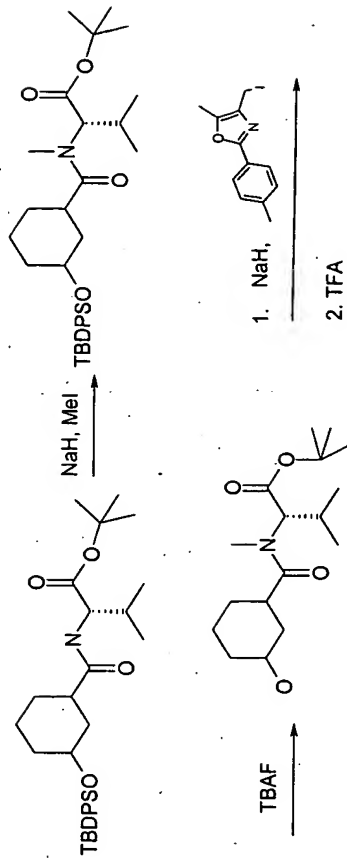
15 Beispiel 27

- Analog zu Beispiel 24 wurde aus (1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarbonsäure, 1-Amino-cyclopentancarbonsäuremethylesterhydrochlorid und 4-Iodmethyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol das Racemat 1-((1R,3S)/(1S,3R)-3-[5-Methyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexancarboxyl)-amino)-cyclopentancarbonsäure erhalten.

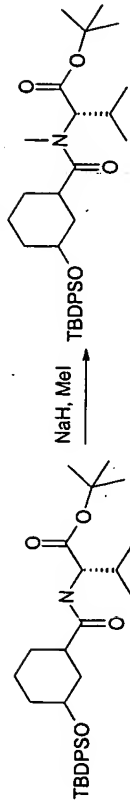


C25H29F3N2O5 (494.52), MS(ESI): 495 (M + H⁺).

Beispiel 28



2-(((1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarboxyl)-methyl-amino)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester

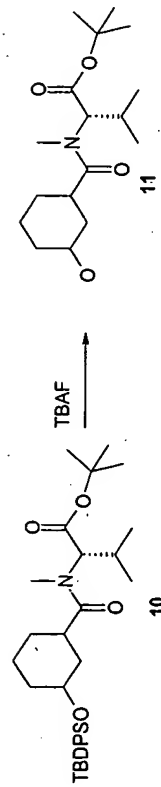


220 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) werden in 20 ml Dimethylformamid suspendiert. Zu dieser Suspension werden 2 g des Diastereomergemisches 2-
 {cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexancarboxyl}-amino)-(3S)-methyl-
 buttersäure-tert-butylester gelöst in 10 ml Dimethylformamid, zugegeben. Man
 rührt 15 Minuten bei Raumtemperatur nach, dann wird 0,5 ml Methyljodid
 zuge tropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das

Reaktionsgemisch mit 200 ml Ethylacetat verdünnt und dreimal mit Wasser und
 gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden
 über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.
 Man erhält 2,3 g 2-
 {[(1R,3S)]-(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-
 cyclohexancarboxyl}-methyl-amino)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester als gelbes
 Öl. C₃₃H₄₉NO₄Si (551,85), MS(ESI): 552 (M + H⁺).

15

2-
 {[(cis-3-Hydroxy-cyclohexancarboxyl)-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure -tert-
 butyl ester



20

2,3 g des Diastereomergemisches 2-
 {[(cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-
 cyclohexancarboxyl)-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in
 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 6 ml einer 1M Lösung von

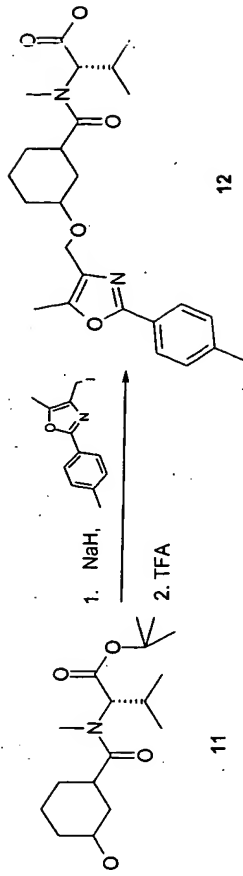
Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran, versetzt. Man rührt 2 Stunden bei
 60°C nach, dann wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit
 dem Eluens n-Heptan: Ethylacetat = 2:1 => Ethylacetat gereinigt. Man erhält 970

25

mg 2-
 {[(1R,3S)]-(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexancarboxyl}-methyl-amino)-3-methyl-
 buttersäure -tert-butylester als gelbes Öl. C₁₇H₃₁NO₄ (313,44), MS(ESI): 314 (M
 + H⁺), Rf(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0,18.

5

3-Methyl-2-
 {[(methyl)-[(1R,3S)]-(1S,3R)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy]-
 cyclohexancarboxyl}-amino)-buttersäure



11

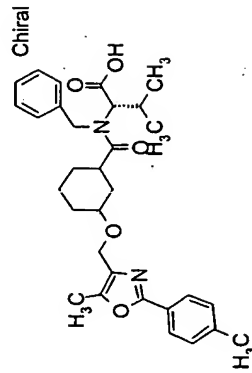
12

150 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl) werden in 5 ml Dimethylformamid
 suspendiert. Zu dieser Suspension werden 970 mg des Diastereomergemisches
 2-
 {[(cis-3-Hydroxy-cyclohexancarboxyl)-methyl-amino]-3-methyl-buttersäure -tert-
 butylester, gelöst in 10 ml Dimethylformamid, zugegeben. Man rührt 15 Minuten
 bei Raumtemperatur nach, dann werden 1,5 g 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-
 oxazol, gelöst in 10 ml Dimethylformamid, zuge tropft. Nach 2 Stunden Rühren bei
 Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Methyl-tert-butyl-ether
 verdünnt und dreimal mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die
 vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und
 anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der resultierende Rückstand
 wird in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man
 rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur nach. Dann wird 50 ml Toluol zugegeben
 und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC
 gereinigt. Nach Gefriertrocknung erhält man 105 mg 3-Methyl-2-
 {[(methyl)-[(cis-5-
 methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarboxyl]-amino]-buttersäure als
 weißes Lyophilisat. C₂₅H₃₄N₂O₅ (442,56), MS(ESI): 443 (M + H⁺).

25

Beispiel 29

Analog zu Beispiel 28 wurde aus dem Diastereomerengemisch 2-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester, Benzylbromid und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol das Diastereomerengemisch (S)-2-(Benzyl-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure erhalten.

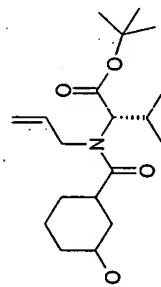


C31H38N2O5 (518.66), MS(ESI): 519(M + H⁺).

10

Beispiel 30

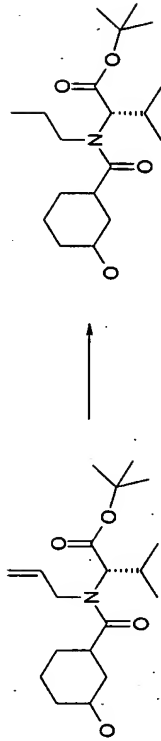
Analog zu Beispiel 28 wurde aus dem Diastereomerengemisch 2-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino]-(3S)-methyl-buttersäure-tert-butylester und Allylbromid das Diastereomerengemisch 2-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butyl ester erhalten.



20

C19H33NO4 (339.48), MS(ESI): 340(M + H⁺).

2-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-propyl-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butyl ester



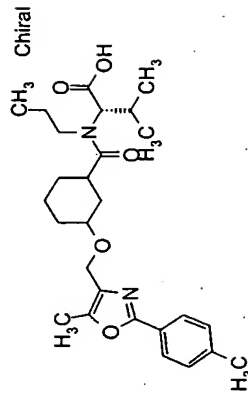
13

14

1g des Diastereomerengemisches 2-[[Allyl-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 30 ml Methanol gelöst und mit 100 mg Palladium (10% auf Kohle) versetzt. Es wird 3h unter einer Wasserstoffatmosphäre bei 5 bar gerührt. Anschließend wird über Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1g 2-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-propyl-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butylester als farbloses Öl. C19H35NO4 (341.50), MS(ESI): 342(M + H⁺).

10

Analog zu Beispiel 28 wurde aus dem Diastereomerengemisch 2-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-Hydroxy-cyclohexanecarbonyl]-propyl-amino]-3-methyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol das Diastereomerengemisch (S)-3-Methyl-2-[[[(1R,3S)/(1S,3R)-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanecarbonyl]-propyl-amino]-buttersäure erhalten.

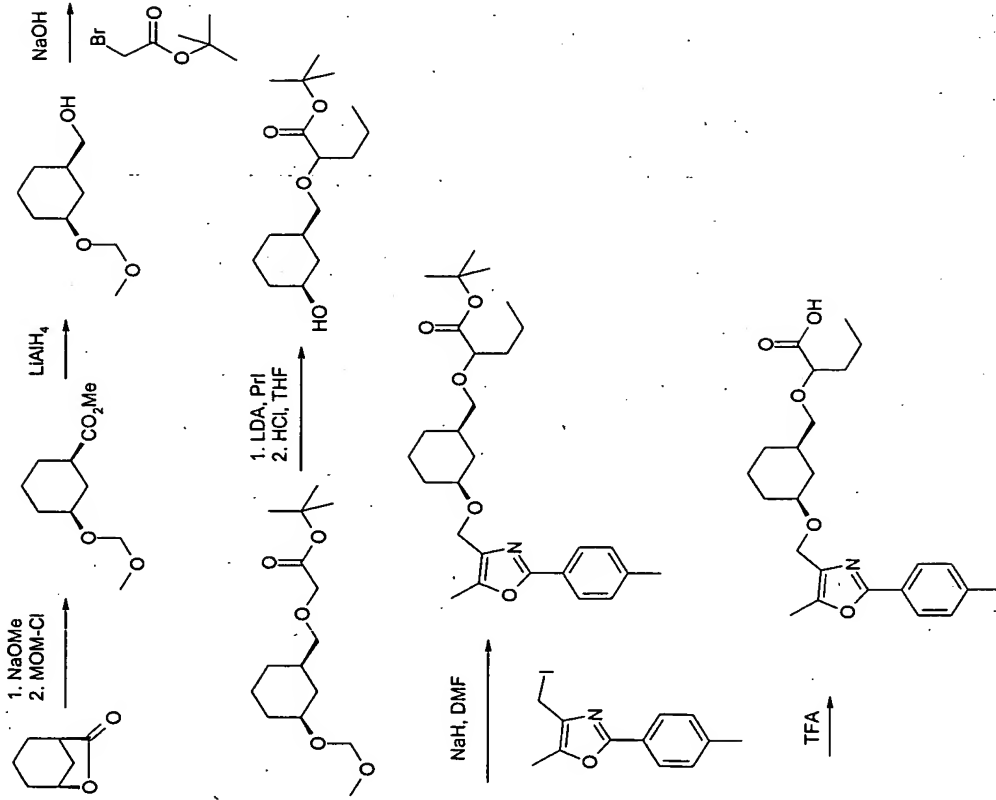


C27H38N2O5 (470.61), MS(ESI): 342(M + H⁺).

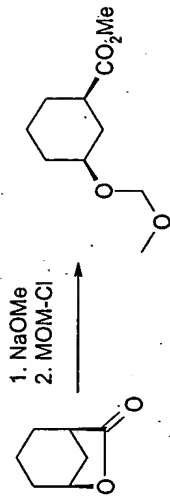
20

Beispiel 31:

2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure:

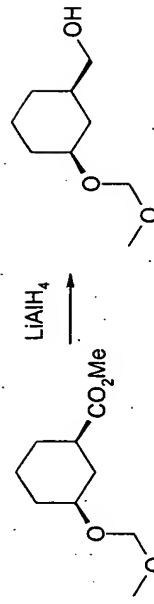


3-(Methoxymethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester:



15 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 150 ml Methanol gelöst, mit 13 g Natriummethanolat versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 13,7 ml Eisessig zugegeben, und das Lösungsmittel wird im Vakuum weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und dreimal mit je 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Man erhält 18,8 g des Methylesters als farbloses Öl. Dieser wird in 150 ml Dichlormethan gelöst und mit 19,2 g Methoxymethylchlorid und 23,2 g Diisopropylethylamin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 250 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und 200 ml Wasser versetzt, die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 22,2 g 3-(Methoxymethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl. C10H18O4 (202), MS(ESI): 203 (MH⁺).

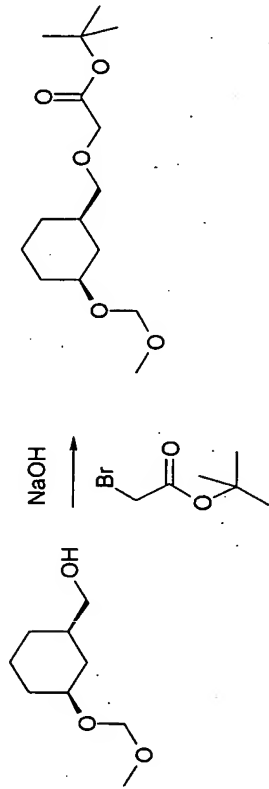
20 (3-Methoxymethoxycyclohexyl)-methanol:



9,0 g 3-Methoxymethoxy-cyclohexancarbonsäuremethylester werden in 280 ml Diethylether gelöst und mit 2,2 g LiAlH_4 versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 h werden bei 0°C 10 ml Ethylacetat und anschließend 15 ml 10N NaOH zugegeben. Die Suspension wird 1 h gerührt und mit MgSO_4 versetzt, über Celite

-filtriert, und das Filtrat eingeeengt, wobei 7,0 g (3-Methoxymethoxycyclohexyl)-methanol als farbloses Öl erhalten werden. C₉H₁₈O₃ (174), MS(ESI): 175 (MH⁺).

5 (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester:

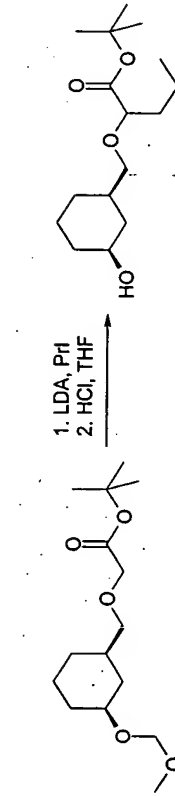


1,0 g (3-Methoxymethoxycyclohexyl)-methanol und 3,3 g Bromessigsäure-tert-butylester werden in 30 ml Toluol gelöst und mit 0,50 g

10 Tetrabutylammoniumhydrogensulfat versetzt. Die Suspension wird auf 10°C gekühlt. 10 ml 50% NaOH werden zur Suspension gegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur kommen lassen und nach 3 h wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-

15 Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 → 2/1) werden 1,10 g (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten. C₁₅H₂₈O₅ (288), LCMS(ESI): 306 (M⁺+H₂O).

2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester:



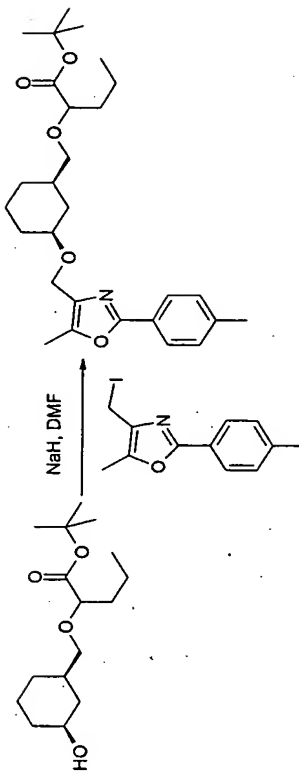
200 mg (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester werden in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad)

gekühlt. Anschließend werden 0,7 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zutropft. Die Lösung wird zunächst bei -78°C gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und 20 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 600 mg Propyliodid in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird weitere 2,5 h bei 0°C gerührt. 15 ml gesättigte

Ammoniumchloridlösung werden zugeetzt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt (Ausbeute: 240 mg Rohprodukt). Der Rückstand wird in 2 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 0,5 ml konz. HCl versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser und Methyl-tert-butylether verdünnt, die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Dabei werden 130 mg 2-(3-

15 Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester als gelbes Öl erhalten. NMR(CDCI₃) Diastereomergemisch: 3.55-3.67 (m, 2H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 1H), 1.91-2.13 (m, 2H), 1.11-1.82 (m, 14H), 1.48 (s, 9H).

20 2-(3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester:

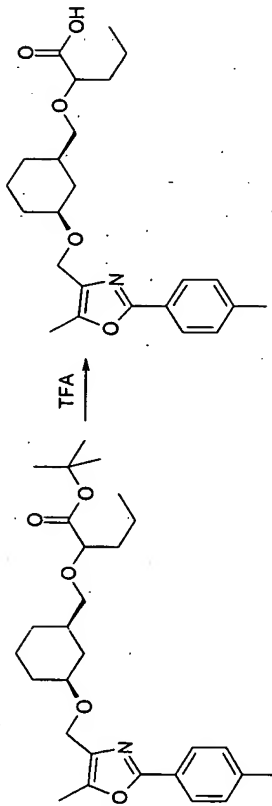


130 mg 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-pentansäure-tert-butylester werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 mg NaH (95%) versetzt. Nach 60 min Rühren werden bei 0°C 350 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethylid in 1 ml

Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether, 5 ml Wasser und 10 ml gesättigte NaCl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 99/1 → 10/1). 20 mg des rohen 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure-tert-butylesters werden als gelbes Öl erhalten. C₂₈H₄₁NO₅ (471), LCMS (ESI): 472 (MH⁺).

10

2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure:



15

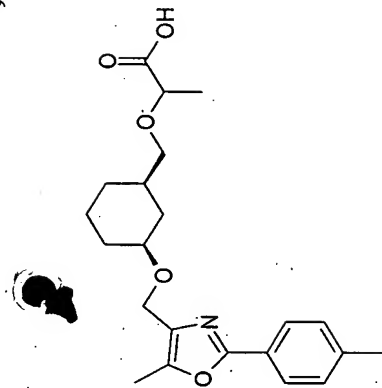
20 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure-tert-butylesters werden in 1 ml Trifluoressigsäure über Nacht gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeeengt und per HPLC gereinigt, wobei 15 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-pentansäure 7 erhalten werden. C₂₄H₃₃NO₅ (415), MS(ES⁺) 416 (MH⁺).

20

Beispiel 32

Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C₂₂H₂₉NO₅ (387), LCMS(ES⁺) 388 (MH⁺).

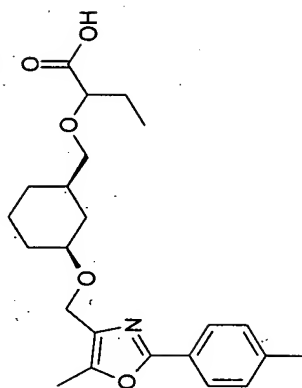
25



Beispiel 33

Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Ethyljodid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-buttersäure. C₂₃H₃₁NO₅ (401), LCMS(ES⁺) 402 (MH⁺).

5

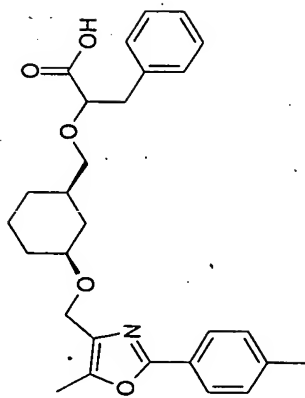


Beispiel 34

Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Benzylbromid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-3-phenylpropionsäure. C₂₈H₃₃NO₅ (463), LCMS(ES⁺) 464 (MH⁺).

10

15



Beispiel 35

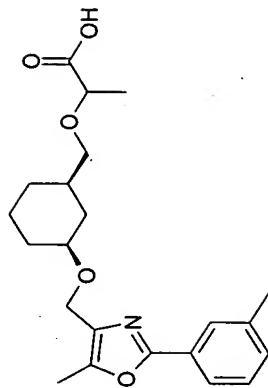
Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C22H29NO6 (403), LCMS(ES+) 404(MH⁺).

10

Beispiel 36

Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C23H31NO5 (401), LCMS(ES+) 402 (MH⁺).

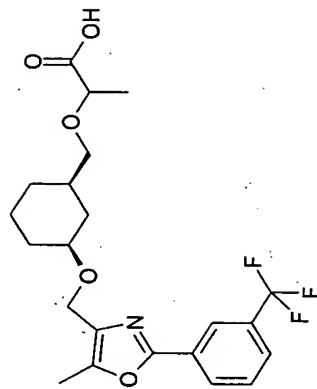
15



Beispiel 37

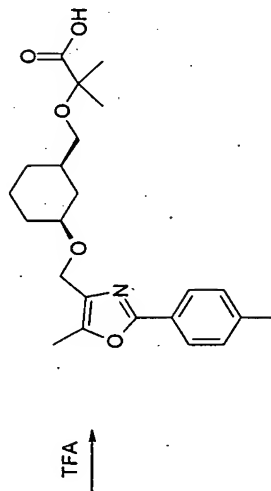
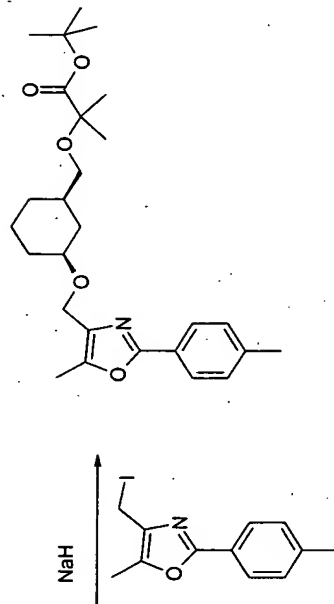
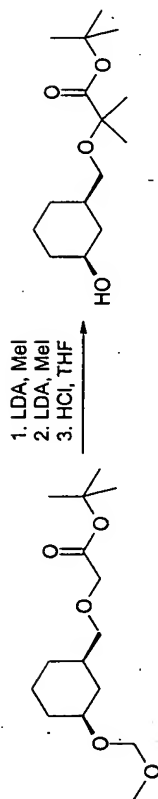
Analog zu Beispiel 31 erhält man aus (3-Methoxymethoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester, Methyljodid und 5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethyljodid 2-[3-(5-Methyl-2-(3-trifluormethylphenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure. C22H26F3NO5 (441), LCMS(ES+) 442 (MH⁺).

10

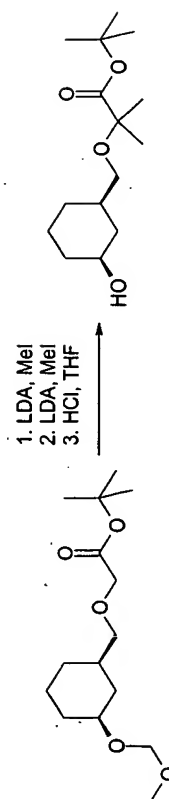


Beispiel 38

2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure:



5 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester:



300 mg (3-Methoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester werden in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,5 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugegeben. Die Lösung wird zunächst bei -78°C 90

5 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 1,41 g Methyljodid in 1,5 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml HCl (konz.) wird zugeetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt (Ausbeute: 320 mg Rohprodukt). Das

10 Rohprodukt wird in 5 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,5 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugegeben. Die

Lösung wird zunächst bei -78°C 90 min gerührt, dann auf 0°C erwärmt (Eisbad) und mit 1,41 g Methyljodid in 1,5 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Lösung wird 1 h bei 0°C gerührt. 1 ml HCl (konz.) wird zugeetzt und die Phasen werden

15 getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt (Ausbeute: 350 mg Rohprodukt). Der Rückstand wird in 1 ml Tetrahydrofuran aufgenommen,

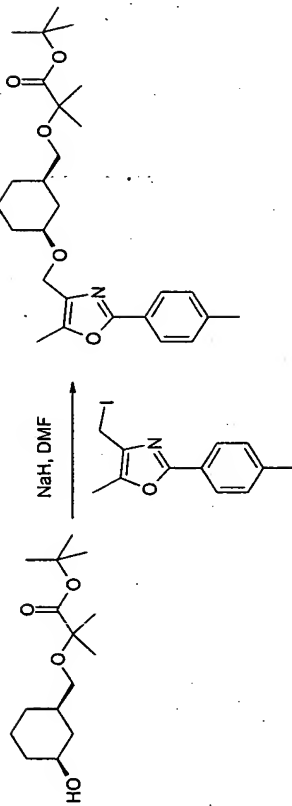
20 mit 1 ml konz. HCl versetzt und 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird mit Wasser und Ethylacetat verdünnt, die Phasen werden getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 2/1)

25 chromatographiert, wobei 200 mg 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester als gelbes Öl erhalten werden. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$

(272,20), MS(ESI): 273,4 (MH^+).

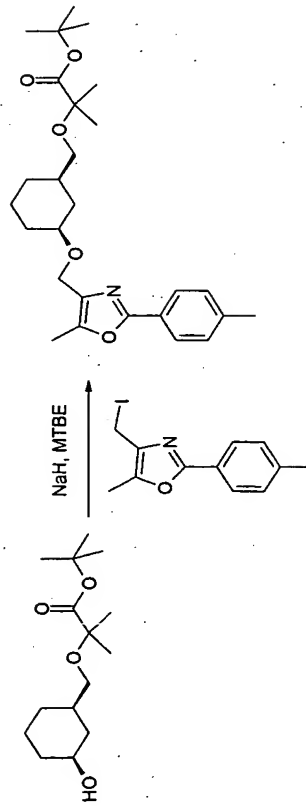
2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-

30 methylpropionsäure-tert-butylester:



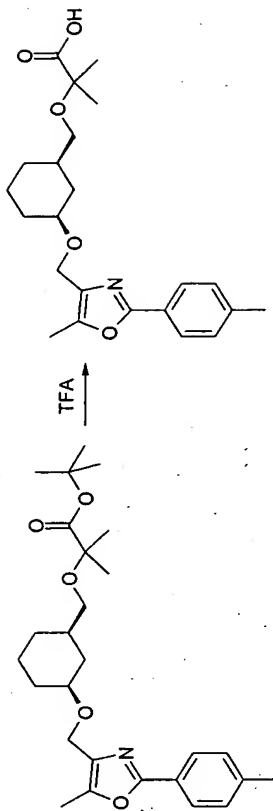
- 200 mg 2-[3-(5-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 20 mg NaH (95%) versetzt. Nach 60 min Rühren bei Raumtemperatur werden bei 0°C 460 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid in 1,5 ml Dimethylformamid zugegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether und 10 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1 -> 1/1). 200 mg des rohen 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylesters werden als gelbes Öl erhalten. C₂₇H₃₉NO₅ (457), LCMS(ESI): 458 (MH⁺).

Verbesserte Synthese von 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester:



50 mg 2-[3-(5-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden in 0,5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 22 mg NaH (60%) versetzt. Nach 30 min Rühren werden bei Raumtemperatur 112 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid zugegeben. Die Mischung wird 10 min ins Ultraschallbad gegeben und anschließend 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml Methyl-tert-butylether und 10 ml Wasser zugegeben. Die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird einmal mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1 -> 1/1). 60 mg des rohen 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylesters werden als gelbes Öl erhalten. C₂₇H₃₉NO₅ (457), LCMS(ESI): 458 (MH⁺).

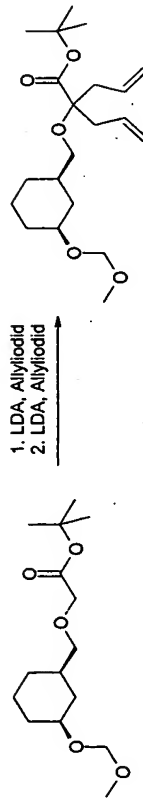
- 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure:



- 200 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylesters werden in 2 ml Trifluoressigsäure 1 h gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeeengt und flash-chromatographisch gereinigt (Heptan/Ethylacetat 5/1), wobei 66 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure erhalten werden. C₂₃H₃₁NO₅ (401,51), MS(ES⁺) 402,29 (MH⁺).

Beispiel 39:

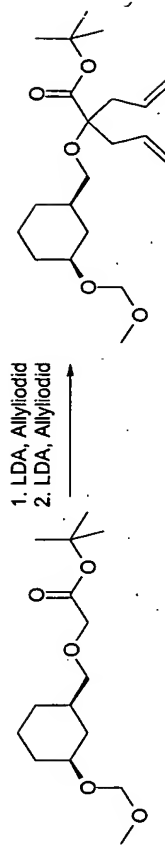
1-[3-(5-Methyl-2-p-*tolyl*-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure:



1. $[\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2, \text{Ru}=\text{CHPh}]$
 CH_2Cl_2
 2. $\text{H}_2, \text{Pd/C}$ (10%)
 3. HCl , THF

NaH , DMF

TFA



200 mg (3-Methoxycyclohexylmethoxy)-essigsäure-*tert*-butylester werden in 6 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad)

gekühlt. Anschließend werden 1,05 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in

Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugefroren. Die Lösung wird zunächst bei -78°C ,

dann bei 0°C jeweils 20 min gerührt und bei 0°C mit 0,85 g Allylbromid in 1,5 ml

Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wird 30 min bei 0°C gerührt. 1 ml gesättigte

NH_4Cl -Lösung und 5 ml Ethylacetat werden zugesetzt und die Phasen werden

getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der

Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 10/1), wobei

160 mg monoallyliertes Produkt erhalten werden. Dieses wird in 6 ml abs.

Tetrahydrofuran gelöst und auf -78°C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt.

Anschließend werden 1,05 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in

Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugefroren. Die Lösung wird zunächst bei -78°C ,

dann bei 0°C jeweils 20 min gerührt und bei 0°C mit 0,85 g Allylbromid in 1,5 ml

Tetrahydrofuran versetzt. Die Lösung wird 2 h bei 0°C gerührt. 1 ml gesättigte

NH_4Cl -Lösung und 5 ml Ethylacetat werden zugesetzt und die Phasen werden

getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten

organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der

Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 5/1), wobei

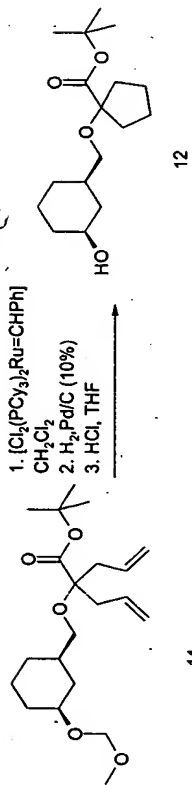
140 mg 2-Allyl-2-(3-methoxycyclohexylmethoxy)-pent-4-ensäure-*tert*-

butylester als gelbes Öl erhalten werden. $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_5$ (368,52), $\text{MS}(\text{ESI})$: 296,25

$(\text{MH}^+ \cdot \text{C}_4\text{H}_9\text{O})$.

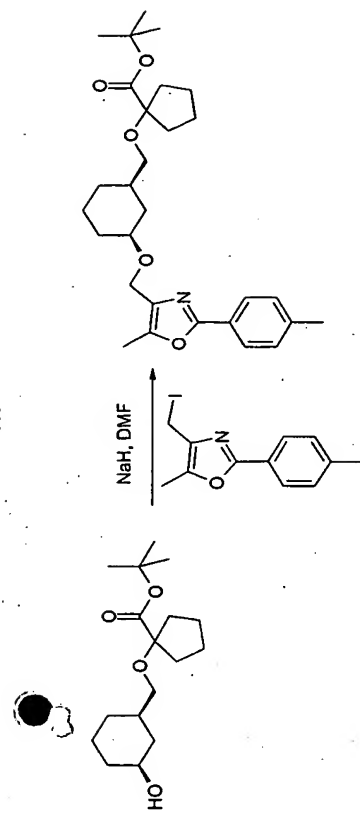
(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-cyclopentancarbonsäure-*tert*-butylester:

2-Allyl-2-(3-methoxycyclohexylmethoxy)-pent-4-ensäure-*tert*-butylester:



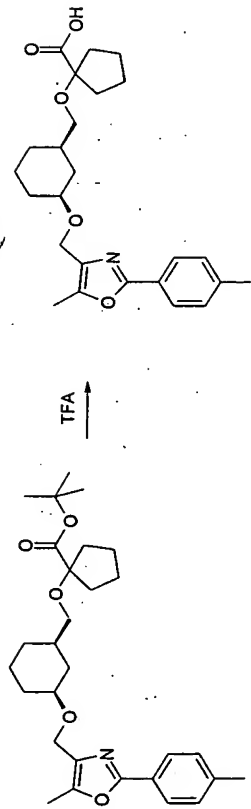
140 mg 2-Allyl-2-(3-methoxymethoxycyclohexylmethyl)-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 5 ml Dichlormethan gelöst, unter einer Ar-Atmosphäre mit 10 mg Grubbs-Katalysator ($\text{Cl}_2(\text{Cy}_3\text{P})_2\text{Ru}=\text{CHPh}$) versetzt und bei 40 °C 48 h gerührt. 10 ml Heptan/Ethylacetat (3/1) werden zugegeben und die Lösung wird über Kieselgel filtriert. 100 mg 1-(3-Methoxymethoxycyclohexylmethyl)-cyclopent-3-encarbonsäure-tert-butylester werden als braunes Öl erhalten. Dieses wird in 2 ml MeOH gelöst, entgast und mit Ar gesättigt. Dann werden 30 mg Pd/C (10%) zugegeben und erneut entgast. Die Lösung wird mit Wasserstoff gesättigt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Verdünnen mit 20 ml Ethylacetat und Filtration über Celite liefern 100 mg rohen 1-(3-Methoxymethoxycyclohexylmethyl)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester. Dieser wird in 2 ml Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 0,5 ml HCl (konz.) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung neutralisiert und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 \rightarrow 1/1) liefert 57 mg 1-(3-Hydroxycyclohexylmethyl)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester als gelbes Öl. Dieses wird roh für die nächste Stufe eingesetzt.

1-(3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester:



57 mg 1-(3-Hydroxycyclohexylmethyl)-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester werden in 3 ml Dimethylformamid gelöst und mit 10 mg NaH versetzt. Die Suspension wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 0 °C gekühlt und tropfenweise mit 150 mg Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethylidiod in 1 ml Dimethylformamid versetzt. Die Suspension wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Methyl-tert-butylether und gesättigter NaCl-Lösung verdünnt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 99/1 \rightarrow 10/1) liefert 20 mg eines Produktgemisches, das den gewünschten 1-(3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure-tert-butylester lt. LCMS enthält. Dieses Gemisch wird ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt. C29H41NO5 (483,65), LCMS (ESI): 484,2 (MH^+).

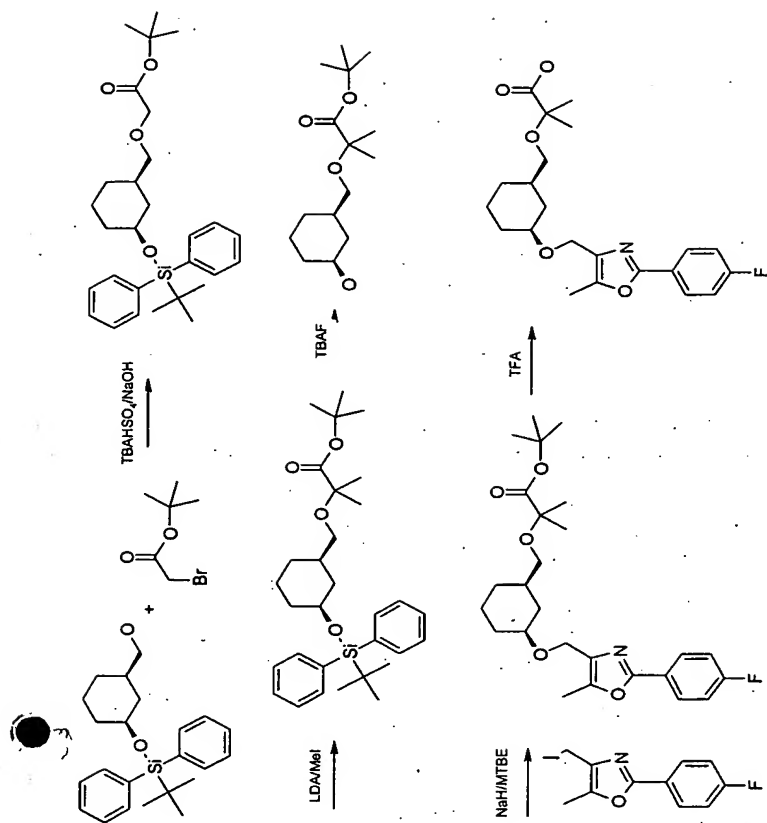
1-(3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentancarbonsäure:



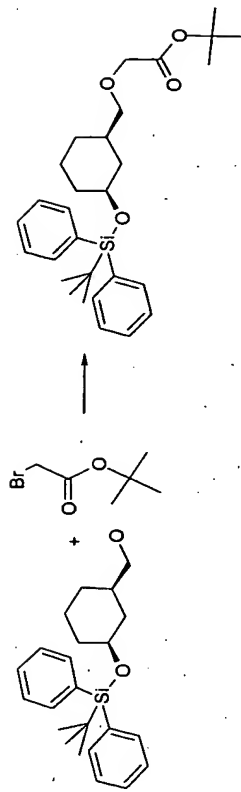
20 mg verunreinigter 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentanecarbonsäure-tert-butylester wird in 1 ml Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wird vollständig eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert (Heptan/Ethylacetat 10/1 -> 1/1 -> Methyl-tert-butylether), wobei 7,5 mg 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-cyclopentanecarbonsäure erhalten werden. C25H33NO5 (427,55); LCMS 428,2 (MH⁺).

Beispiel 40:

10



3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy-oxazole-4-carboxylic acid tert-butyl ester



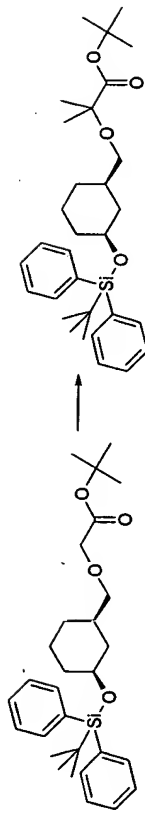
25 g [3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy]-methanol werden zusammen mit 40 g Bromessigsäure-tert-butylester und 6,9 g Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 300 ml Toluol gelöst und anschließend bei

0 °C 200 ml NaOH (50%ig) zutropft. Bei 0 °C wird 1 h gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird entfernt und mit 3 x 100 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Nach der dritten Extraktion wird die wässrige Phase angesäuert und nochmals mit 200 ml Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 27,8 g des 3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylesters als gelbes Öl.

$C_{28}H_{42}O_4Si$ (482.74), MS(ESI): 483 ($M + H^+$)

10

2-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylester



15

20,0 g des 3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylesters werden in einem ausgeheizten 1L-Dreihals-Kolben vorgelegt, in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, auf -78 °C gekühlt und 83 ml Lithiumdiisopropylamid (2N in Tetrahydrofuran) langsam zutropft, so dass die Innentemperatur nicht über -65 °C ansteigt. Anschließend wird auf 0 °C erwärmt und 1 h gerührt, wobei sich die Lösung gelb färbt. Nach erneutem Abkühlen auf -70 °C werden 35,27 g Methyljodid zutropft und 3 h bei 0 °C gerührt.

Reaktionskontrolle (DC und LCMS) ergibt die Bildung eines neuen Produktes (Monomethyl Verbindung).

Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und mit Wasser/Methyl-tert-butylether extrahiert. Man erhält das Rohprodukt als dunkelrotes Öl, welches ohne Aufreinigung in der gleichen Reaktionssequenz zur geminalen Dimethylverbindung umgesetzt wird. Das

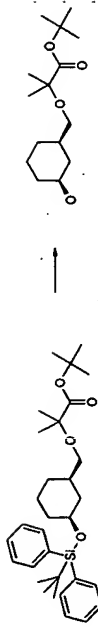
30

Rohprodukt wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 50:1 → 10:1) gereinigt. Man erhält 16 g des 2-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters als hellgelbes Öl.

$C_{31}H_{46}O_4Si$ (510.80), MS(ESI): 511 ($M + H^+$)

5

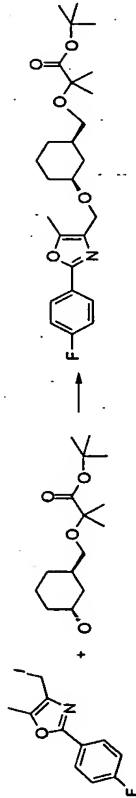
2-(3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester



5 16 g des 2-[3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters werden in 100 ml Acetonitril gelöst und mit 62 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1N Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Nach 2 h Rühren bei 60 °C ist die Reaktion beendet und es wird im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird aus Wasser/Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 15:1 → 1:1) gereinigt. Man erhält 16 g des Produktes 2-(3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester als farbloses Öl.

15 $C_{15}H_{28}O_4$ (272.39), MS(ESI): 273 ($M + H^+$)

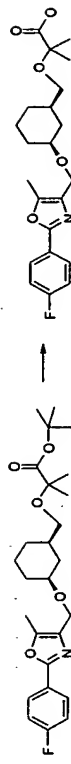
2-(3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester



20 0,05 g des Alkohols 2-(3-Hydroxy-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester wird in Methyl-tert-butylether gelöst und mit 15 mg Natriumhydrid versetzt. Nach 15 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 0,12 g 2-(4-Fluoro-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2 ml 1N HCl wird mit Ethylacetat (2 x 5 ml) extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das Rohprodukt

anschließend über HPLC gereinigt. Man erhält 0,08 g der Verbindung 2-[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure-tert-butylester als farbloses Öl
 $C_{26}H_{36}FNO_5$ (461.58), MS(ESI): 462 ($M + H^+$)

2-[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure



0,07 g des 2-[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-

cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylesters wird in 1 ml

15 Dichlormethan gelöst, mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und bei

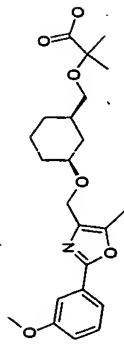
Raumtemperatur gerührt. Reaktionskontrolle (LCMS) ergibt nach 30 Minuten einen vollständigen Umsatz. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser / Dichlormethan ausgeschüttelt und nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum mittels

20 präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 0,06 g der Carbonsäure 2-[3-[2-(4-Fluoro-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure als farbloses Öl.

$C_{22}H_{28}FNO_5$ (405.47), MS(ESI): 406 ($M + H^+$)

Beispiel 41:

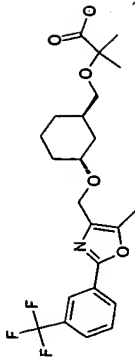
25 Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure-tert-butylester und 2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-[(1S,3R)-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-2-methyl-propionsäure.



$C_{23}H_{31}NO_6$ (417,50) MS(ESI): 418 ($M + H^+$)

Beispiel 42:

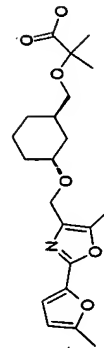
5 Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-((1S,3R)-3-[2-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure.



$C_{23}H_{28}F_3NO_5$ (455,47) MS(ESI): 456 ($M + H^+$)

Beispiel 43:

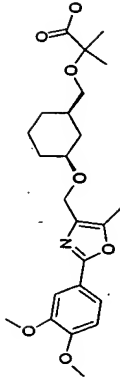
15 Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-((1R,3S)-3-[5-methyl-2-(5-methyl-furan-2-yl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-propionsäure.



$C_{21}H_{29}NO_6$ (391,46) MS(ESI): 392 ($M + H^+$)

Beispiel 44:

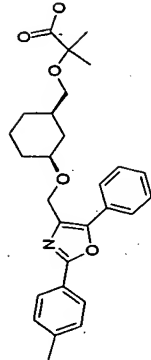
Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-((1R,3S)-3-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-2-methyl-propionsäure.



$C_{24}H_{33}NO_7$ (447,53) MS(ESI): 448 ($M + H^+$)

Beispiel 45:

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-((1R,3S)-3-(5-phenyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy)-propionsäure



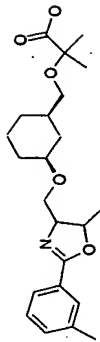
$C_{28}H_{33}NO_5$ (463,57) MS(ESI): 464 ($M + H^+$)

Beispiel 46:

Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-Methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethyliodid 2-Methyl-2-((1R,3S)-3-[5-methyl-2-(4-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexylmethoxy)-propionsäure

- Analog zu Beispiel 40 erhält man aus 2-(3-Hydroxycyclohexylmethoxy)-2-methylpropionsäure-tert-butylester und 5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethylid 2-Methyl-2-[(1R,3S)-3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethoxy]-propionsäure.

5

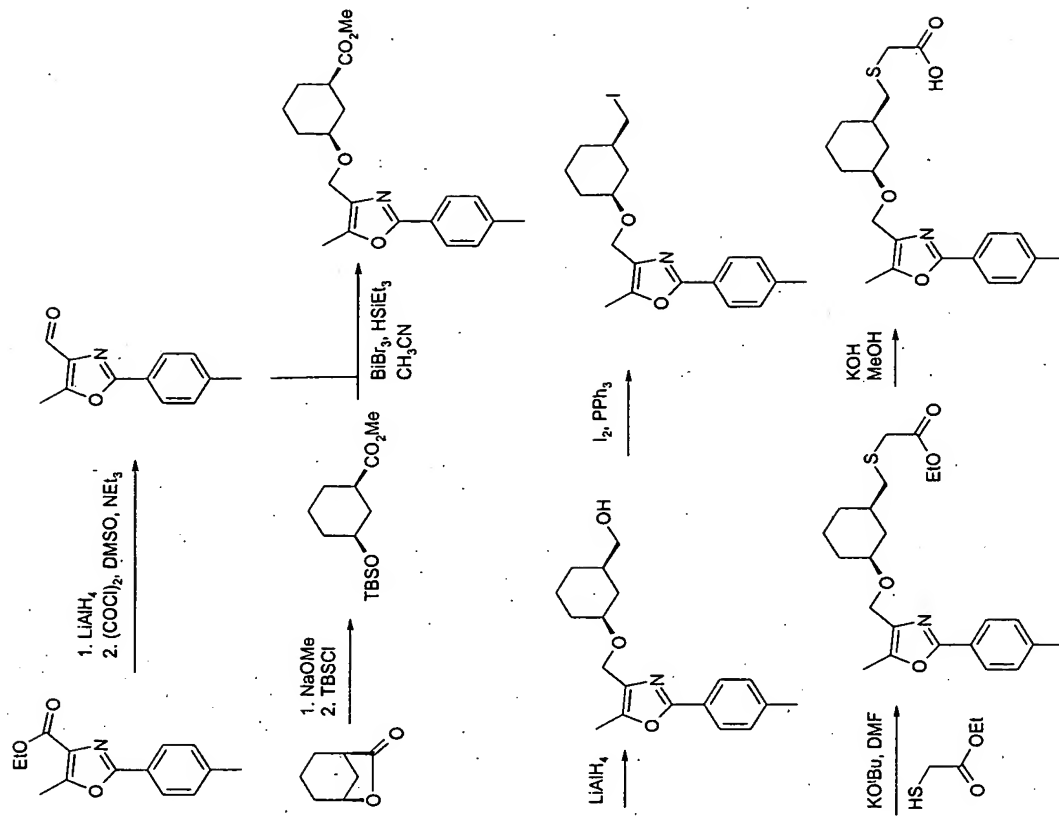


$C_{23}H_{31}NO_5$ (401,50) MS(ESI): 402 ($M + H^+$)

10

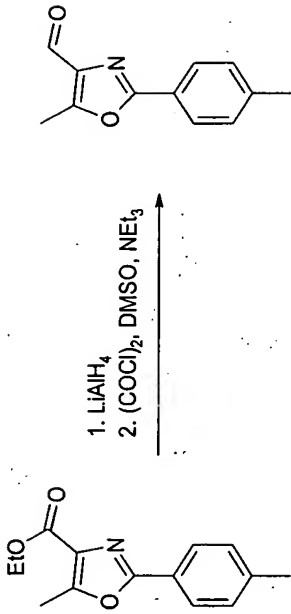
Beispiel 52:

3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure:



5

5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carboxaldehyd:



9,3 g LiAlH₄ werden in einem trockenen Vierhalskolben mit Rührmotor,

Innenthermometer, Tropftrichter mit Druckausgleich und Rückflusskühler mit

Argonzuleitung (Absaugstück mit Hahn) mit 600 ml Diethylether überschichtet. Die Suspension wird auf 0 °C gekühlt. 30 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-

carbonsäureethylester werden in 100 ml Diethylether gelöst und der Suspension

tropfenweise zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur ist die

Reaktion beendet (DC(Heptan/Ethylacetat 1/1): $R_{f, Edukt} = 0,66$, $R_{f, Produkt} = 0,18$). 80

g MgSO₄, 300 ml Methyl-tert-butylether und 30 ml Ethylacetat werden

nacheinander zugegeben, und die Suspension wird bei Raumtemperatur gerührt.

Dann wird die Mischung auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit 90 ml 10N KOH

versetzt und weitere 60 min gerührt. Die Feststoffe werden abfiltriert, der

Rückstand dreimal mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wird eingeeengt,

wobei 24 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-methanol als gelber Feststoff erhalten

werden. C₁₂H₁₃NO₂ (203,24), LCMS(ESI): 204,1 (MH⁺). Zu einer Lösung von 12 ml Oxalylchlorid in 150 ml Dichlormethan werden bei -78

°C 22,2 ml DMSO in 30 ml Dichlormethan so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70 °C steigt. Anschließend wird die Lösung 30 min bei dieser Temperatur

gerührt. Dann werden 24 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-methanol in 120 ml

Dichlormethan/Chloroform (2/1) zugetropft, wobei die Temperatur nicht über -70

°C steigt. Die Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend

werden 80 ml NEt₃ so zugetropft, dass die Temperatur nicht über -70 °C steigt.

Nach beendeter Zugabe wird das Kühlbad entfernt und die Lösung unter Rühren

auf 0 °C gebracht. Bei dieser Temperatur werden 100 ml Wasser zugegeben, und

die Mischung wird hellig bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird

abgetrennt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 23,8 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd als gelber Feststoff erhalten werden. C₁₂H₁₁NO₂ (201,23), LCMS(ESI): 202,1 (MH⁺).

5

[3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-carbonsäuremethylester:



47 g 6-Oxa-bicyclo[3.2.1]octan-7-on werden in 500 ml MeOH gelöst und mit 40,5 g

NaOMe versetzt. Nach 2,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 135 ml

Essigsäure zugegeben und das Methanol weitgehend abdestilliert. Der Rückstand

wird mit Ethylacetat/Wasser aufgenommen, und die Phasen werden getrennt. Die

wässrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen

werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei der Methylester quantitativ

als Rückstand erhalten wird.

10,7 g des Rückstandes werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und mit 11,2 g

tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Bei 0 °C werden 11,5 g Imidazol zugegeben

und die Lösung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. 200 ml gesättigte

NaCl-Lösung werden zugesetzt und die Lösung wird dreimal mit Methyl-tert-

butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter

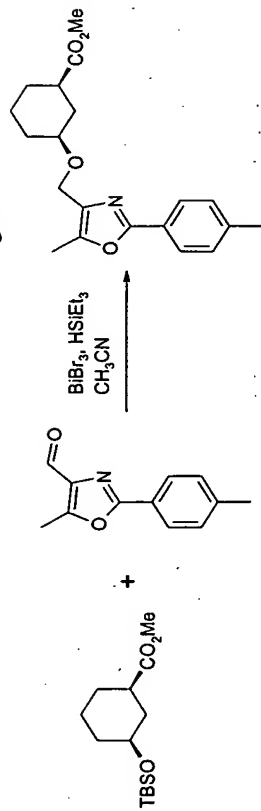
NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. 16,4 g [3-(tert-

Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-carbonsäuremethylester werden als farbloses

Öl erhalten. C₁₄H₂₈O₃Si (272,46), MS(ESI): 273,13 (MH⁺).

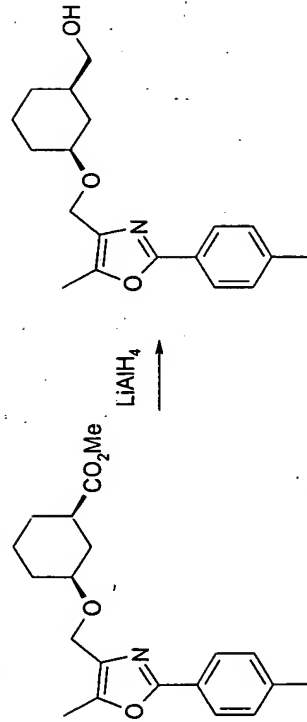
25

3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester:



1,35 g [3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-essigsäuremethylester werden
 5 bei Raumtemperatur zu einer Mischung von 4,0 ml HSiEt₃ und 1,50 g BiBr₃ in 20 ml Acetonitril getropft. Anschließend werden 1,51 g 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd in 5 ml Acetonitril zugegeben und die Mischung 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Suspension wird filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert (Dichlormethan/Methanol 100/1), wobei 1,20 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester als hellgelbes Öl erhalten werden.
 10 C₂₀H₂₅NO₄ (343,43), LCMS(ESI): 344,1 (MH⁺).

15 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol:

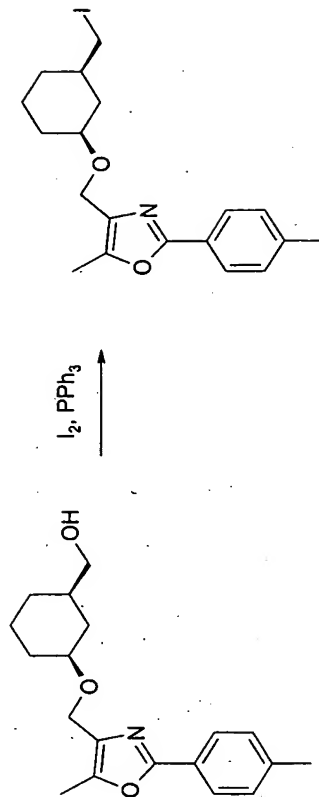


1,70 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbonsäuremethylester in 5 ml Tetrahydrofuran werden bei 0 °C zu
 20 einer Suspension von 380 mg LiAlH₄ in 50 ml Diethylether getropft und 2 h bei

Raumtemperatur gerührt. 3 g MgSO₄, 30 ml Methyl-tert-butylether und 3 ml Ethylacetat werden nacheinander zugegeben und die Suspension bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Mischung auf 0 °C gekühlt, tropfenweise mit 1 ml 10N KOH versetzt und weitere 60 min gerührt. Die Feststoffe werden
 5 abfiltriert, der Rückstand dreimal mit Ethylacetat gewaschen, und das Filtrat wird eingeeengt, wobei 1,55 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol als gelbes Öl erhalten werden. C₁₉H₂₅NO₃ (315,42), MS(EI): 315,4 (M⁺).

10

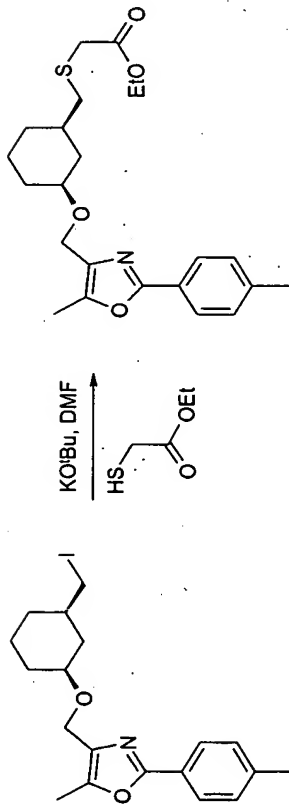
4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol:



15 Zu 1,55 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-methanol in 20 ml Toluol werden 1,56 g PPh₃, 0,87 g Imidazol und 1,64 g Iod gegeben und die Mischung 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 10 ml Dichlormethan zugeetzt und weitere 60 min gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml Wasser und 50 ml Methyl-tert-butylether verdünnt, die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Filtration des Rückstandes über Kieselgel mit Dichlormethan liefert 1,12 g 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol als gelben Feststoff.
 20 C₁₉H₂₄INO₂ (425,31); LCMS (ESI): 426,0 (MH⁺).

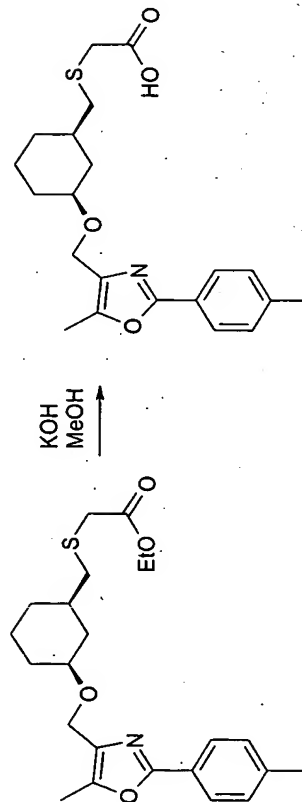
25

3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester:



68 mg Mercaptoessigsäureethylester in 1,5 ml Dimethylformamid werden mit 50 mg KOtBu versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 120 mg 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol zugegeben und die Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 h werden 20 ml Methyl-tert-butylether, 15 ml gesättigte NaCl-Lösung und 15 ml Wasser zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 117 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester erhalten werden. C23H31NO₄S (417,57); LCMS (ESI): 418,1 (MH⁺).

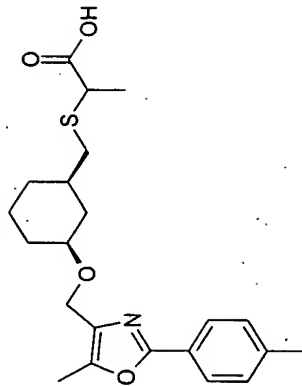
3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure:



117 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäureethylester in 3 ml Methanol gelöst werden mit 1 ml 2N KOH versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Dann werden 2 ml 2N HCl, 10 ml gesättigte NaCl-Lösung, 5 ml Wasser und 20 ml Dichlormethan zugesetzt und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 100 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure erhalten werden. C21H27NO₄S (389,52); LCMS(ESI): 390,1 (MH⁺).

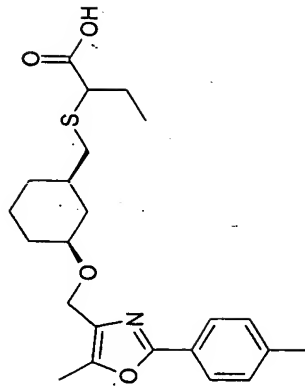
Beispiel 53:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-propionsäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-propionsäure als Diastereomerengemisch. C22H29NO₄S (403,54), LCMS(ESI): 404,1 (MH⁺).



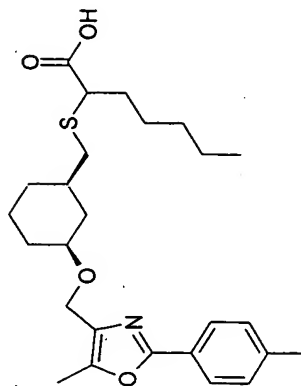
Beispiel 54:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-buttersäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-buttersäure als Diastereomerengemisch. C23H31NO₄S (417,57), LCMS(ESI): 418,1 (MH⁺).

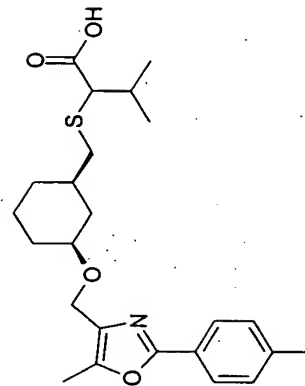


Beispiel 55:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptoheptansäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure als Diastereomergemisch. C26H37NO4S (459.65), MS(ESI): 460.41 (MH⁺).

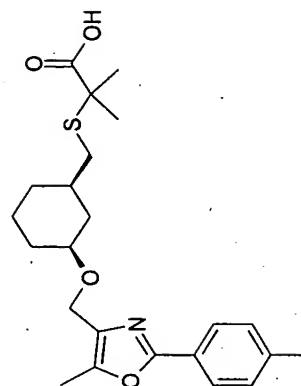


10



Beispiel 57:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-methylpropionsäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropionsäure. C23H31NO4S (417.57), LCMS(ESI): 418.1 (MH⁺).



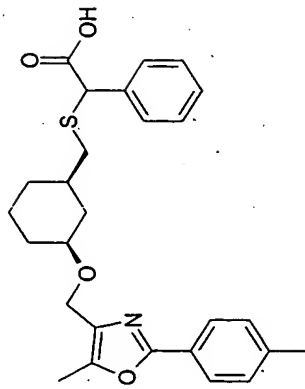
10

Beispiel 56:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-3-methylbuttersäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomergemisch. C24H33NO4S (431.60), LCMS(ESI): 432.2 (MH⁺).

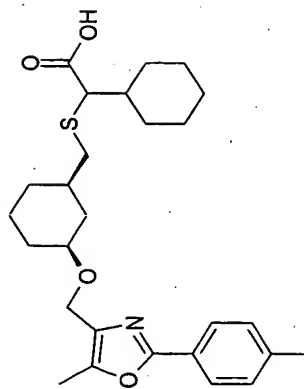
Beispiel 58:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-phenyllessigsäureethylester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-phenyllessigsäure als Diastereomergemisch. C27H31NO4S (466.62), MS(ESI): 466.39 (MH⁺).



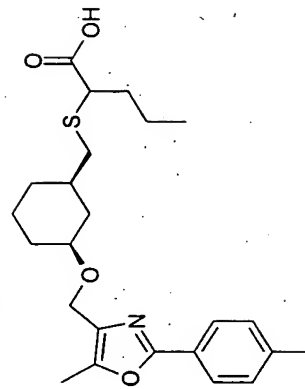
Beispiel 59:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercapto-2-cyclohexylethylsäureester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methylsulfanyl]-2-cyclohexylethylsäure als Diastereomergemisch. C27H37NO4S (471,66), LCMS(ESI): 472,2 (MH⁺).



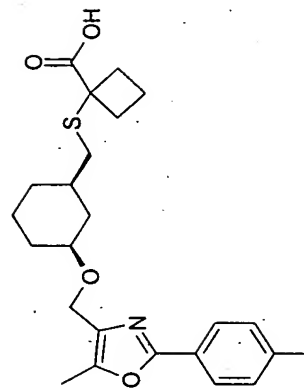
Beispiel 60:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 2-Mercaptovaleriansäureester 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methylsulfanyl]-valeriansäure als Diastereomergemisch. C24H33NO4S (431,60), MS(ESI): 432,39 (MH⁺).

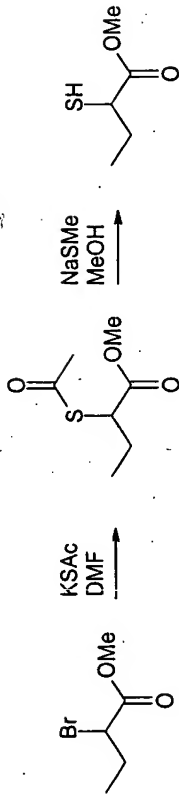


Beispiel 61:

Analog zu Beispiel 52 erhält man aus 4-(3-Iodmethylcyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-p-tolyl-oxazol und 1-Mercaptocyclobutan-carbonsäureethylester 1-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methylsulfanyl]-cyclobutan-carbonsäure. C24H31NO4S (429,58), MS(ESI): 430,35 (MH⁺).

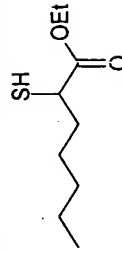


Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester
2-Mercaptobuttersäuremethylester



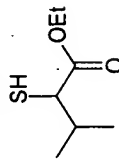
Zu 1,81 g 2-Brombuttersäuremethylester in 5 ml Dimethylformamid werden 1,43 g KSAc gegeben und die Mischung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 25 ml Methyl-tert-butylether, 10 ml Wasser und 15 ml gesättigte NaCl-Lösung zugesetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedunstet, wobei 2-Acetylsulfanylbuttersäuremethylester als gelbes Öl erhalten werden. Dieses wird in 10 ml Methanol aufgenommen und mit 11 ml einer 1M NaSMe Lösung in Methanol versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum vollständig abdestilliert, der Rückstand mit 15 ml Methyl-tert-butylether und 20 ml Wasser aufgenommen, die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Einengen der Lösung im Vakuum werden 1,30 g 2-Mercaptobuttersäuremethylester als gelbes Öl erhalten.

Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Bromheptansäureethylester 2-Mercaptoheptansäureethylester.



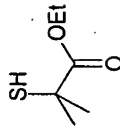
20

Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-3-methylbuttersäureethylester 2-Mercapto-3-methylbuttersäureethylester.



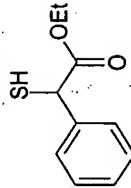
25

Analog zur Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester 2-Mercapto-2-methylpropionsäureethylester.

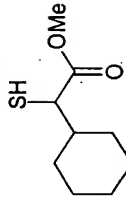


5

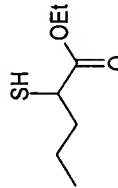
Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-phenyllessigsäureethylester 2-Mercapto-2-phenyllessigsäureethylester.



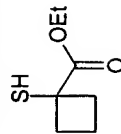
10 Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Brom-2-cyclohexyllessigsäureethylester 2-Mercapto-2-cyclohexyllessigsäureethylester.



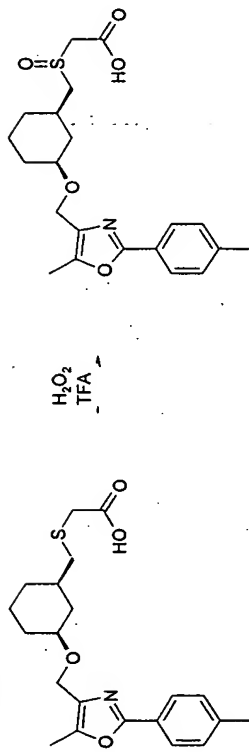
15 Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 2-Bromvaleriansäureethylester 2-Mercaptovaleriansäureethylester.



Analog zu Bausteinsynthese der 2-Mercaptobuttersäuremethylester erhält man aus 1-Bromcyclobutanecarbonsäureethylester 1-Mercapto-1-cyclobutanecarbonsäureethylester.



20

Beispiel 62:

5 3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure:

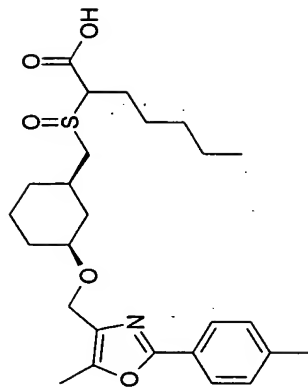
65 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst, bei 0 °C mit 6,3 µl 35% H₂O₂ versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NH₄Cl-Lösung und Methyl-tert-butylether werden zugegeben, die Phasen getrennt, die wässrige Phase mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 6,6 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. C₂₁H₂₇NO₅S (405,52), LCMS(ESI): 406,1 (MH⁺).

15

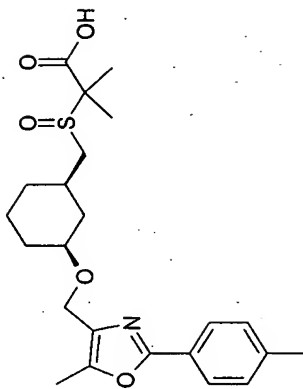
Beispiel 63:

Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure als Diastereomerenmisch. C₂₆H₃₇NO₅S (475,65), MS(ESI): 476,18 (MH⁺).

20

**Beispiel 64:**

Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropionsäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylpropionsäure. C₂₃H₃₁NO₅S (433,57), LCMS(ESI): 434,1 (MH⁺).

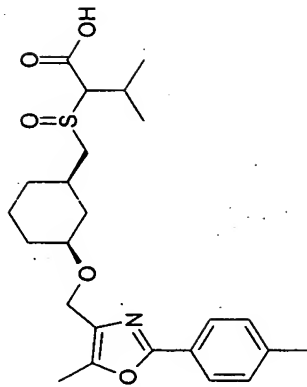


10

Beispiel 65:

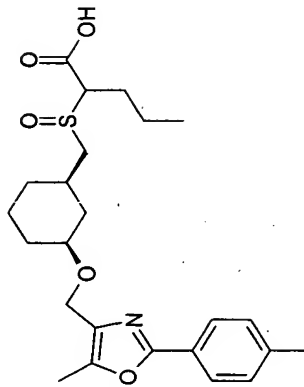
Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerenmisch. C₂₄H₃₃NO₅S (447,60), MS(ESI): 448,43 (MH⁺).

15

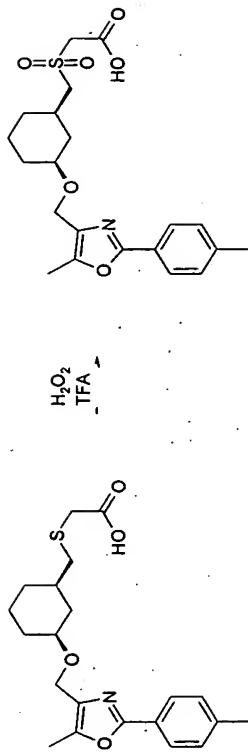


5 Beispiel 66:

Analog zu Beispiel 62 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure als Diastereomerenmisch. C24H33NO5S (447,60), MS(ESI): 448, 14 (MH⁺).



10



65 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-

essigsäure werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst, bei 0 °C mit 21,5 µl 35% H₂O₂ versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte NH₄Cl-Lösung und Methyl-tert-butylether werden zugegeben, die Phasen getrennt, die wäßrige Phase mit Methyl-tert-butylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 6,6 mg eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. C21H27NO6S (421,52), LCMS(ESI): 422,1 (MH⁺).

10

15 Beispiel 68:

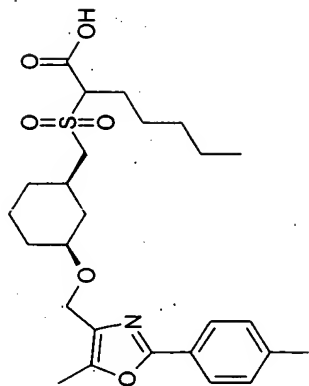
Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-heptansäure als Diastereomerenmisch. C26H37NO6S (491,65), MS(ESI): 492,42 (MH⁺).

20

Beispiel 67:

3-(5-Methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-essigsäure:

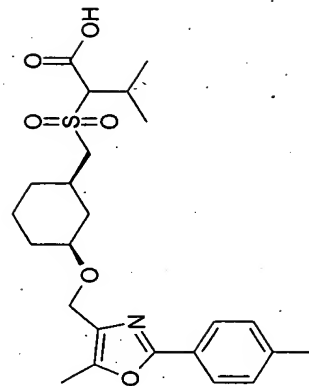
15



Beispiel 69:

Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylbuttersäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-2-methylbuttersäure. C23H31NO6S (449,57), LCMS(ESI): 450,1 (MH⁺).

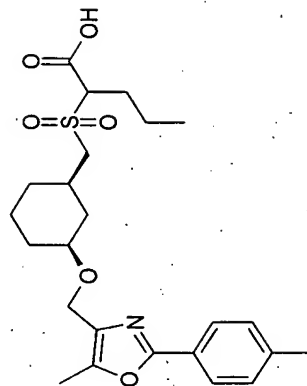
10



Beispiel 71:

Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-valeriansäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-valeriansäure als Diastereomerenmisch. C24H33NO6S (463,60), MS(ESI): 464,14 (MH⁺).

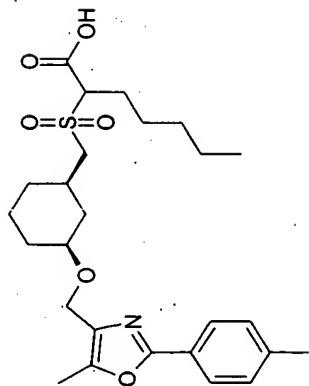
10



Beispiel 72:

(S)-3-Methyl-2-[(3-(5-methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl)-amino]-buttersäure

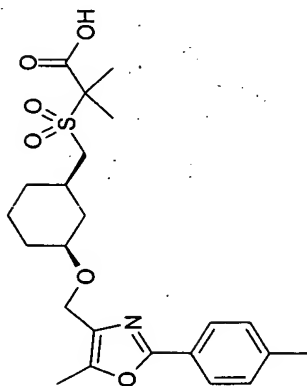
15



Beispiel 69:

Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-2-methylbuttersäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-2-methylbuttersäure. C23H31NO6S (449,57), LCMS(ESI): 450,1 (MH⁺).

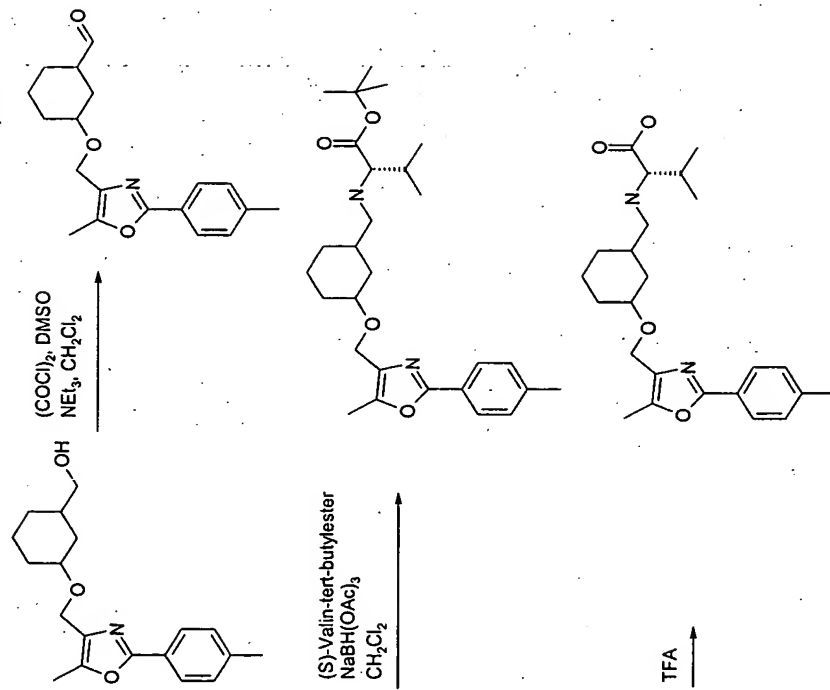
10



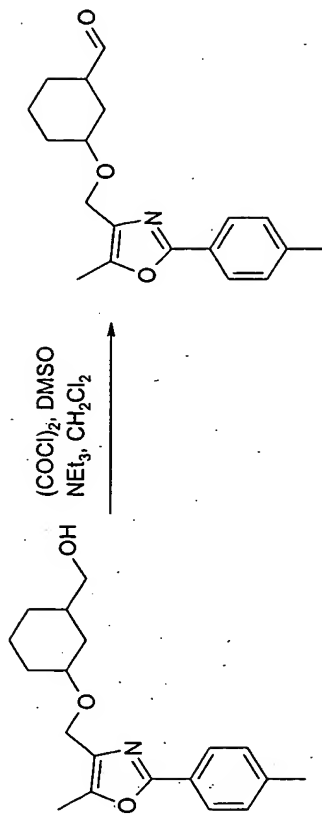
Beispiel 70:

Analog zu Beispiel 67 erhält man aus 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfanyl]-3-methylbuttersäure 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethylsulfonyl]-3-methylbuttersäure als Diastereomerenmisch. C24H33NO6S (463,60), LCMS(ESI): 464,1 (MH⁺).

15

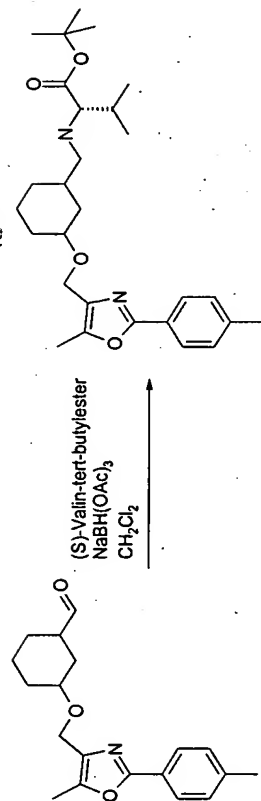


3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd



Zu 0,48 ml Oxalylchlorid in 15 ml Dichlormethan werden bei -78°C 0,89 ml DMSO
 in 1 ml Dichlormethan so zuge tropft, dass die Temperatur -70°C nicht übersteigt.
 Nach beendeter Zugabe wird die Lösung 30 min bei dieser Temperatur gerührt.
 Dann werden 1,5 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl-methanol
 in 2 ml Dichlormethan so zuge tropft, dass die Temperatur unter -78°C bleibt. Die
 Lösung wird 30 min bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 3,2 ml NEt_3
 zuge tropft, das Kühlbad wird entfernt und die Lösung auf 0°C erwärmt. Bei dieser
 Temperatur werden 10 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wird heftig bei
 Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit
 Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit
 gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeengt,
 wobei 1,50 g 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd
 erhalten werden. C19H23NO3 (313,40); LCMS (ESI): 314,1 (MH^+).

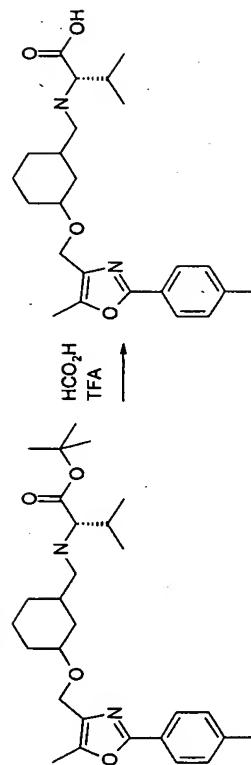
(S)-3-Methyl-2-((3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl)-
 amino)-buttersäure-tert-butylester



511 mg 3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexancarbaldehyd, 0,9 ml HOAc und 310 mg (S)-Valin-tert-butylester werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst. Dann werden 500 mg Molsieb 4 Å zugegeben und die Suspension wird auf 0°C gekühlt. 414 mg Natriumtriacetoxyborhydrid werden portionsweise zugesetzt. Dies Suspension wird 2 h bei 0°C gerührt, dann mit 3 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und weitere 10 min gerührt. Jeweils 10 ml Wasser und Dichlormethan werden zugegeben, die Phasen werden getrennt, die wäßrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 760 mg (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester erhalten werden. C₂₈H₄₂N₂O₄ (470,66); MS (ESI): 471.50 (MH⁺).

15

(S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure



20 40 mg (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester werden in 1 ml Ameisensäure gelöst und mit 0,5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die Lösung wird 18 bei

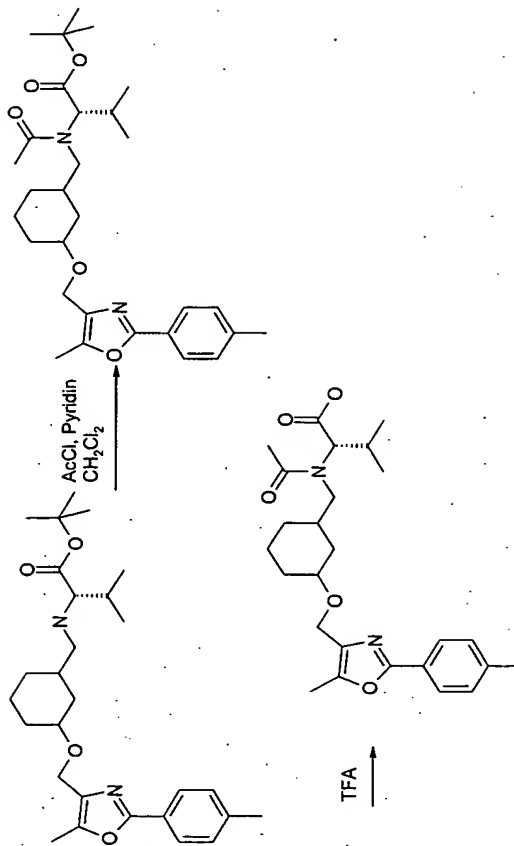
Raumtemperatur gerührt, dann vollständig eingeeengt. Der Rückstand wird per HPLC gereinigt, wobei 28,2 mg (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure Trifluoressigsäuresalz als farbloser Feststoff erhalten werden. C₂₄H₃₄N₂O₂·C₂H₃F₃O₂ (414,55); MS(ES⁻): 413,28 (M⁺-H).

5

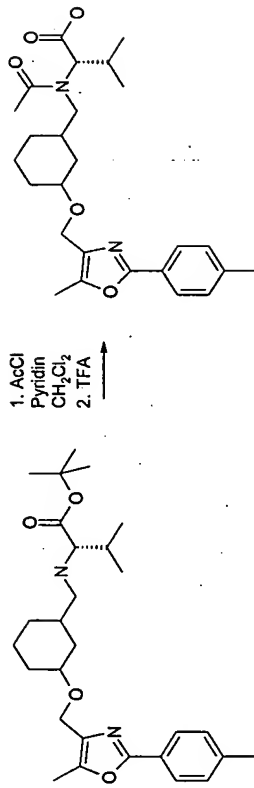
Beispiel 73:

(S)-2-((Acetyl-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-3-methylbuttersäure

10



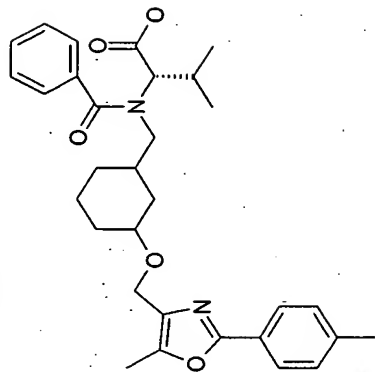
(S)-2-(Acetyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure



40 mg (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester in 0,5 ml Dichlormethan werden mit 12 µl Acetylchlorid und 22 µl Pyridin versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung mit Wasser und Dichlormethan verdünnt, die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 0,5 ml Trifluoressigsäure aufgenommen und bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird vollständig abdestilliert, der Rückstand per HPLC gereinigt, wobei 17 mg (S)-2-(Acetyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure erhalten werden. C₂₆H₃₆N₂O₅ (456,59); LCMS (ESI): 457,36 (MH⁺).

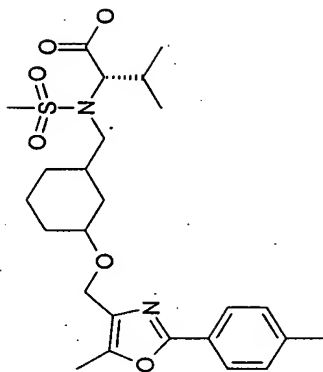
Beispiel 74:

Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und Benzoylchlorid (S)-2-[[Benzoyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-3-methylbuttersäure. C₃₁H₃₈N₂O₅ (518,29); LCMS (ESI): 519,54 (MH⁺).



Beispiel 75:

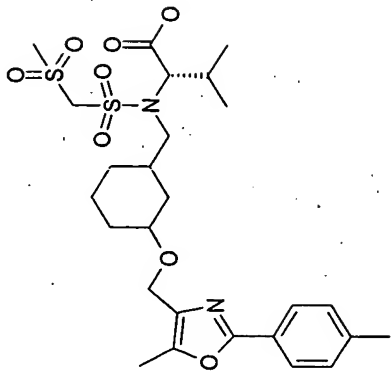
Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und Methylsulfonylchlorid (S)-2-[[Methylsulfonyl-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-3-methylbuttersäure. C₂₅H₃₆N₂O₆S (492,23); LCMS (ESI): 493,26 (MH⁺).



Beispiel 76:

Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und Methylsulfonylchlorid in Triethylamin (S)-2-[[Methylsulfonylmethyl]-3-(5-

methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure. C26H38N2O8S2 (570,21); LCMS (ES-): 569,23 ($M^+ - H$).

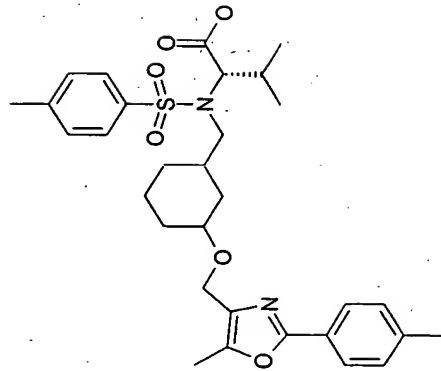


5

Beispiel 77:

Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und p-Toluolsulfonylchlorid (S)-2-[p-Toluolsulfonyl-[3-(5-methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-3-methylbuttersäure. C31H40N2O6S (568,26); LCMS (ESI): 569,35 (MH^+).

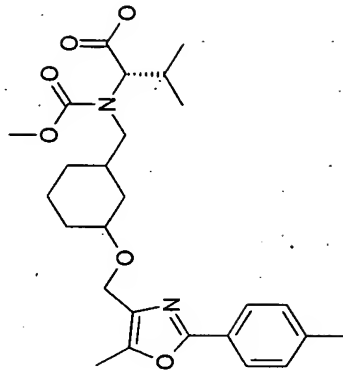
10



Beispiel 78:

Analog zu Beispiel 73 erhält man aus (S)-3-Methyl-2-[[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino]-buttersäure-tert-butylester und Chlorameisensäuremethylester (S)-2-(Methoxycarbonyl-[3-(5-methyl-2-p-tolylloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexylmethyl]-amino)-3-methylbuttersäure. C26H36N2O6 (472,26), LCMS (ESI): 473,37 (MH^+).

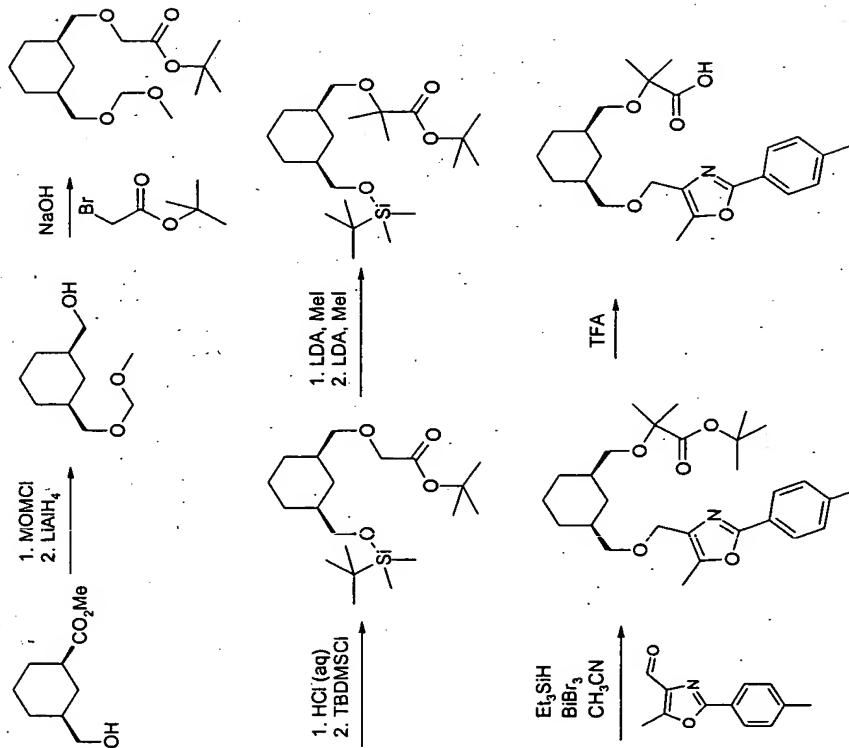
5



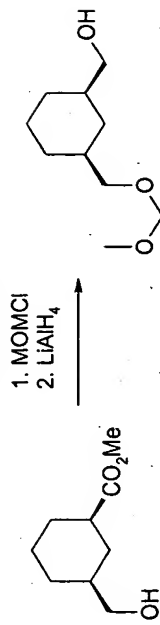
10

Beispiel 79:

2-[3-(5-Methyl-2-p-*tolyl*-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure:



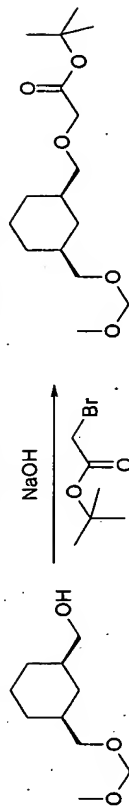
(3-Methoxymethoxymethylcyclohexylmethyl)-methanol:



1,70 g 3-Hydroxymethylcyclohexancarbonsäuremethylester werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 1,60 g Methoxymethylchlorid und 2,60 g Diisopropylethylamin versetzt und 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 50 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und 50 ml Wasser versetzt, die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 2,0 g 3-Methoxymethoxymethylcyclohexancarbonsäuremethylester als gelbes Öl. Dieses wird in 50 ml Diethylether gelöst und mit 350 mg LiAlH_4 versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h werden bei 0°C 5 ml Ethylacetat, 40 ml Methyl-tert-butylether und 3 g MgSO_4 zugegeben. Anschließend werden 15 ml 10N KOH zugegeben. Die Suspension wird 3 h gerührt, über Celite filtriert, und das Filtrat eingeengt, wobei 1,65 g (3-Methoxymethoxymethylcyclohexyl)-methanol als farbloses Öl erhalten werden. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (188,27), $\text{MS}(\text{ESI})$: 189,2 (MH^+).

10

20 [3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester:



1,65 g (3-Methoxymethoxymethylcyclohexyl)-methanol und 5,1 g Bromessigsäure-tert-butylester werden in 20 ml Toluol gelöst und mit 1,50 g

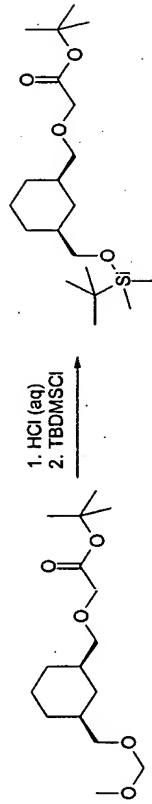
Tetrabutylammoniumhydrogensulfat versetzt. Die Suspension wird auf 10°C gekühlt. 20 ml 50% NaOH werden zur Suspension gegeben. Die Mischung wird 6

25

• h bei 10 °C gerührt, dann wird die wäßrige Phase abgetrennt und mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Säulenchromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 10/1 → 2/1) werden 2,23 g [3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten.

C₁₆H₃₀O₅ (302,41), MS(ESI): 320,30 (M+NH₄⁺).

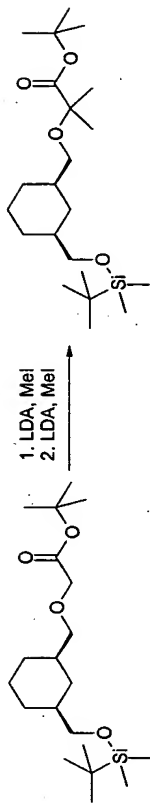
[3-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester:



1,9 g [3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 5 ml konz. HCl versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 10 ml ges. NaCl-Lösung, 10 ml Wasser und 30 ml Methyl-tert-butylether zugegeben, die Phasen getrennt, und die wäßrige Phase wird mit Methyl-tert-butylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Flash-Chromatographie an Kieselgel (Heptan/Ethylacetat 3/1) werden 600 mg (3-Hydroxymethylcyclohexylmethoxy)-essigsäure-tert-butylester als farbloses Öl erhalten (DC(Heptan/Ethylacetat 2/1): R_{f, Edukt} = 0,68, R_{f, Produkt} = 0,18). 260 mg davon werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 170 mg tert-Butyldimethylsilylchlorid versetzt. Dann wird die Lösung auf 0 °C gekühlt, und 160 mg Imidazol werden zugegeben. Die Lösung wird bei Raumtemperatur 15 h gerührt, dann mit 20 ml ges. NaCl-Lösung, 10 ml Wasser und 30 ml Methyl-tert-butylether versetzt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhält 350 mg [3-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-

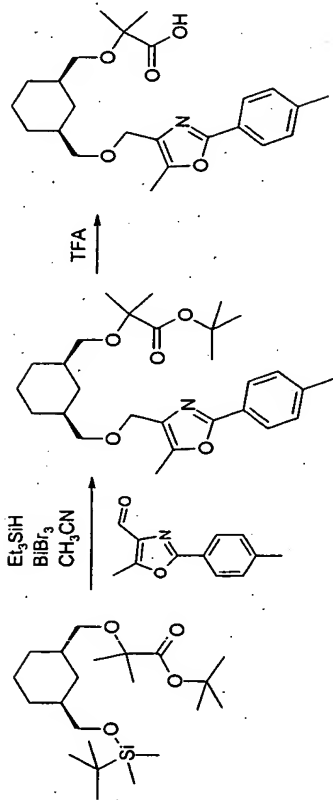
tert-butylester als farbloses Öl. C₂₀H₄₀O₄Si (372,36); LCMS (ESI): 390,3 (M+NH₄⁺).

2-[3-(tert-Butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester:



250 mg [3-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester werden in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,70 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugegeben. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C 20 min gerührt, dann auf 0 °C erwärmt (Eisbad) und mit 950 mg Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0 °C gerührt, 1 ml ges. NH₄Cl-Lösung und 10 ml Wasser werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C (Trockeneis/Aceton-Bad) gekühlt. Anschließend werden 1,70 ml 2M Lithiumdiisopropylamid-Lösung in Tetrahydrofuran/Hexanfraktion zugegeben. Die Lösung wird zunächst bei -78 °C 20 min gerührt, dann auf 0 °C erwärmt (Eisbad) und mit 950 mg Methyljodid versetzt. Die Lösung wird 1 h bei 0 °C gerührt, 1 ml ges. NH₄Cl-Lösung und 10 ml Wasser werden zugesetzt und die Phasen werden getrennt. Die wäßrige Phase wird mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. 220 mg 2-[3-(tert-butyldimethylsilyloxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden als hellgelbes Öl erhalten. DC(Heptan/Ethylacetat 4/1): R_{f, Edukt} = 0,66, R_{f, Produkt} = 0,80.

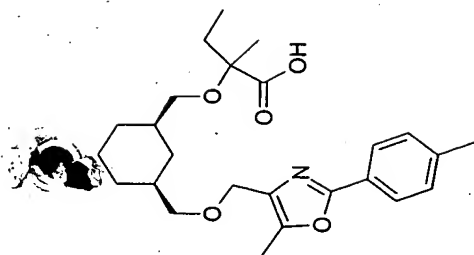
2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure:



50 mg 2-[3-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)methyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure-tert-butylester werden zu einer Mischung von 20 mg BIBF_3 und 30 mg HSiEt_3 in 0,5 ml Acetonitril gegeben. 38 mg 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd in 0,2 ml Acetonitril werden zutropft, und die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene schwarze Feststoff wird abfiltriert, das Filtrat eingengt und mit 1 ml Trifluoressigsäure aufgenommen. Die Lösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand per HPLC gereinigt. 3,4 mg 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylpropionsäure werden als farbloses Öl erhalten. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ (415,24), MS (ES⁻): 414,25 (M-H⁺).

20 Beispiel 80:

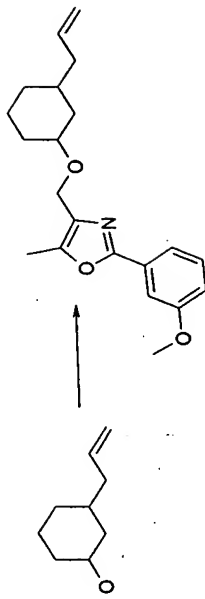
Analog zu Beispiel 79 erhält man aus [3-(Methoxymethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-essigsäure-tert-butylester, Methylidid, Ethylidid und 5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-carbaldehyd 2-[3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxymethyl)-cyclohexylmethoxy]-2-methylbuttersäure. $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ (429,25); MS (ES⁻): 428,22 (M-H⁺).





5:1 gereinigt. Man erhält 6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol als Öl. C₉H₁₆O (140.23), MS(ESI): 141 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.22.

4-(*cis*-3-Allyl-cyclohexyloxymethyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol



5

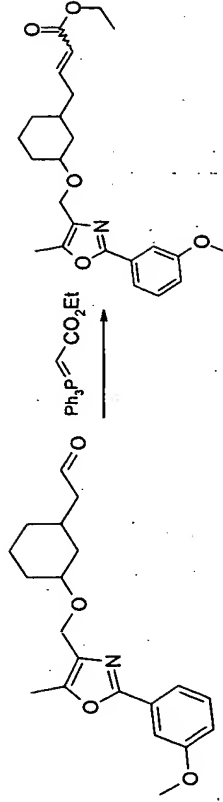
(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-
acetaldehyde



750 mg 4-(cis-3-Allyl-cyclohexyloxy-methyl)-2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol werden in 20 ml Diethylether gelöst und mit 1.4 g Natriumperiodat, gelöst in 20 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0°C 1 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung

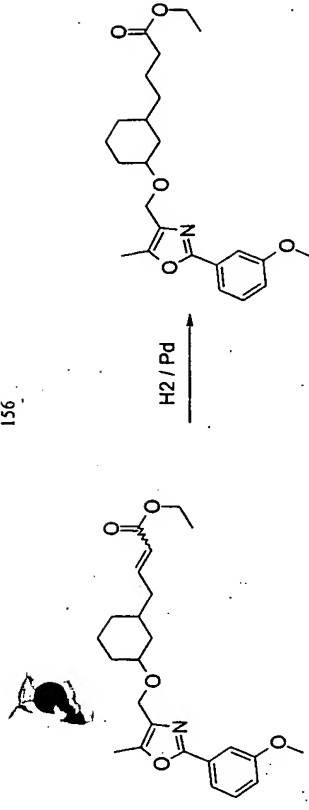
(2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 Stunden wird 100 ml Methyl-tert-butyl-ether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 740 mg (cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-but-2-cyclohexyl)-acetaldehyde als gelbbraunes Öl. $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (343.43), $\text{MS}(\text{ESI})$: 344 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{n-Heptan:Ethylacetat} = 2:1) = 0.10$.

4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-but-2-ensäure-ethylester



280 mg (cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-acetaldehyde werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und mit 370 mg (Triphenylphosphoranylidene)-essigsäureethylester versetzt. Man rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 5:1 gereinigt. Man erhält 190 mg 4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-but-2-ensäure-ethylester als Öl. $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_5$ (413.52), $\text{MS}(\text{ESI})$: 414 ($\text{M}+\text{H}^+$), $R_f(\text{n-Heptan:Ethylacetat} = 2:1) = 0.30$.

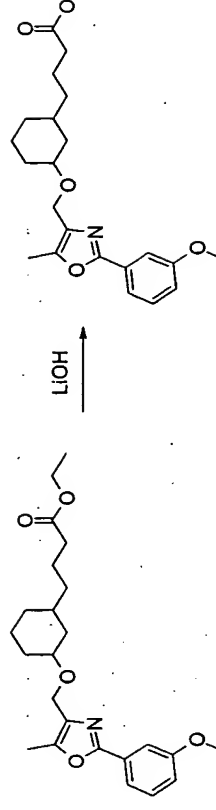
4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäureethylester



190 mg 4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-but-2-ensäure-ethylester werden in 25 ml Methanol gelöst und mit 20 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Man erhält 110 mg 4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäureethylester als Öl. $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_5$ (415.53), $\text{MS}(\text{ESI})$: 416 ($\text{M}+\text{H}^+$).

10

4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäure

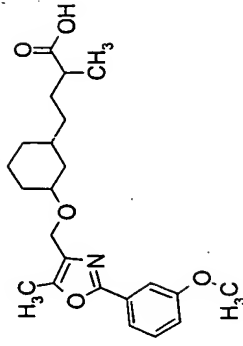


110 mg 4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäureethylester werden in 5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 2:1 gelöst und mit 20 mg Lithiumhydroxid versetzt. Man rührt 12 Stunden bei Raumtemperatur nach. Durch Zugabe von 1N HCl wird das Gemisch angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch RP-HPLC gereinigt. Nach Gefriertrocknung erhält man 24 mg 4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäure als Lyophilisat. $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ (387.48), $\text{MS}(\text{ESI})$: 388 ($\text{M}+\text{H}^+$).

20

Beispiel 82

Analog zu Beispiel 81 wurde aus (cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-acetaldehyde und 2-(Triphenylphosphoranyliden)-propionsäureethylester 4-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-2-methyl-buttersäure erhalten.

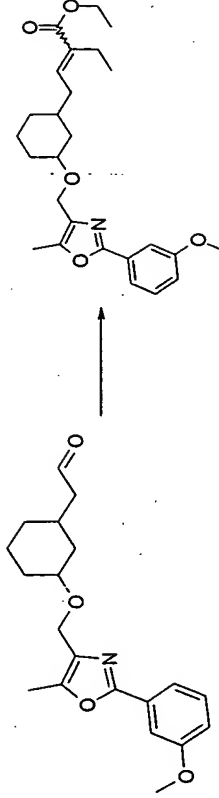


C23H31NO5 (401.51), MS(ESI): 402 (M+H⁺).

Beispiel 83

2-Ethyl-4-(cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäure

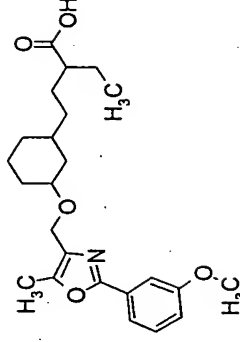
2-Ethyl-4-(cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäure-ethylester



0.4 ml Triethylphosphonobutyrat werden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20°C mit 0.5 ml einer 2.5 M n-Butyllithium-Lösung in n-Hexan versetzt. Man rührt 1 Stunde bei -20°C nach, dann werden 386 mg (cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-acetaldehyde, gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran, zugegeben. Nach 30 Minuten wird das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmt, es werden 0.5 ml Wasser zugegeben, der

Rückstand mit Ethylacetat verdünnt, über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 750 mg 2-Ethyl-4-(cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-but-2-ensäure-ethylester als Öl. C26H35NO5 (441.57), MS(ESI): 442 (M+H⁺).

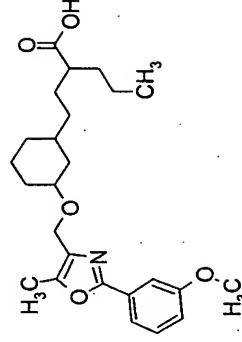
Analog zu Beispiel 81 wurde aus 2-Ethyl-4-(cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-but-2-ensäure-ethylester 2-Ethyl-4-(cis-3-[2-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-buttersäure erhalten.



C24H33NO5 (415.53), MS(ESI): 416 (M+H⁺).

Beispiel 84

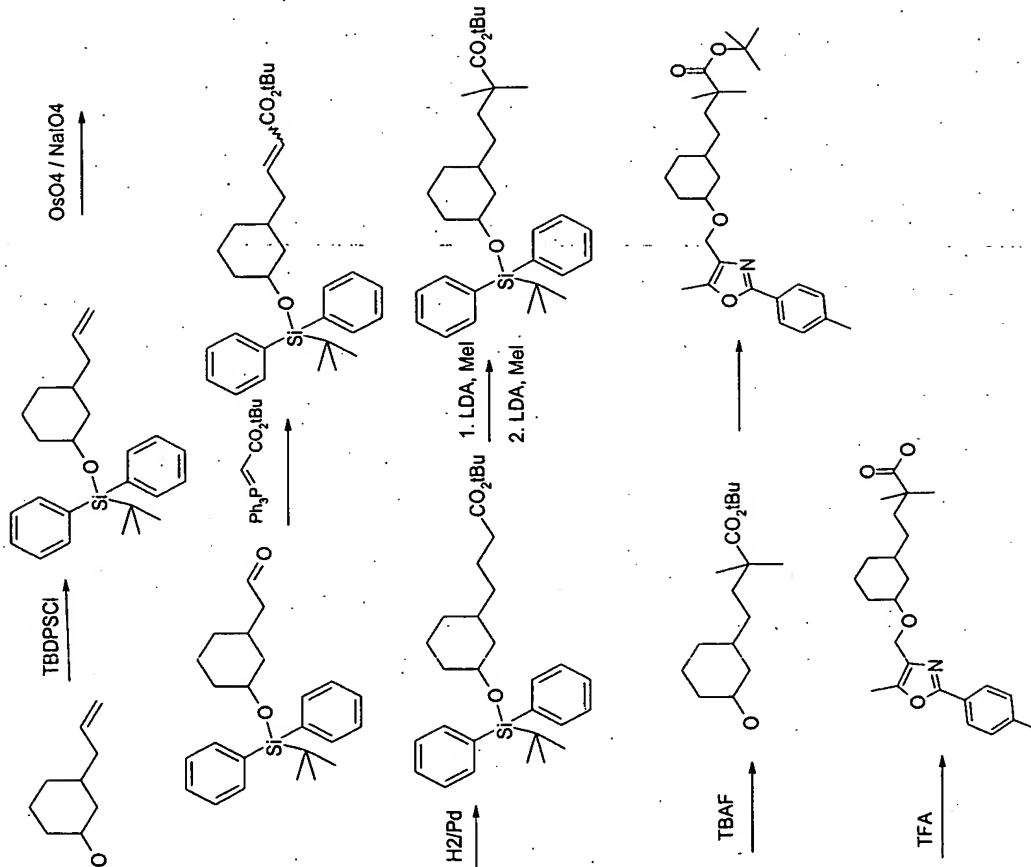
Analog zu Beispiel 83 wurde aus (cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-acetaldehyde und Triethylphosphonopentanoat 2-(2-(cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl)-ethyl)-pentansäure erhalten.



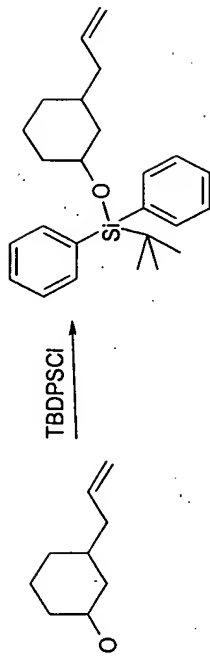
C25H35NO5 (429.56), MS(ESI): 430 (M+H⁺).

Beispiel 85

2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure

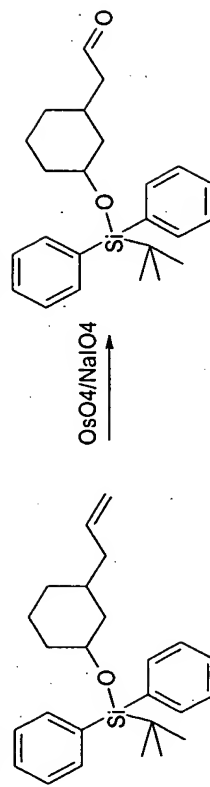


(cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane



6.8 g cis-3-Allyl-cyclohexanol werden mit 15 ml tert-Butyldiphenylsilylchlorid, 5g Imidazol und 200 mg Dimethylaminopyridin in 100 ml Dimethylformamid gelöst und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 400 ml Methyl-tert-butylether zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 20.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane als Öl. C₂₅H₃₄O_{Si} (378.64), MS(ESI): 379 (M^+H^+), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 2:1) = 0.93.

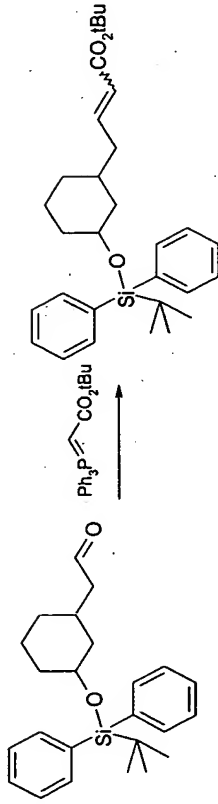
[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde



5.5 g (cis-3-Allyl-cyclohexyloxy)-tert-butyl-diphenyl-silane werden in 100 ml Diethylether gelöst und mit 9.4 g Natriumperiodat, gelöst in 100 ml Wasser, versetzt. Man gibt bei 0°C 15 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 5 Stunden werden weiter 5g Natriumperiodat zugegeben und nochmals 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 300 ml Methyl-tert-butylether verdünnt und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde als gelbbraunes Öl.

C₂₄H₃₂O₂Si (380.61), MS(ESI): 381 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.44.

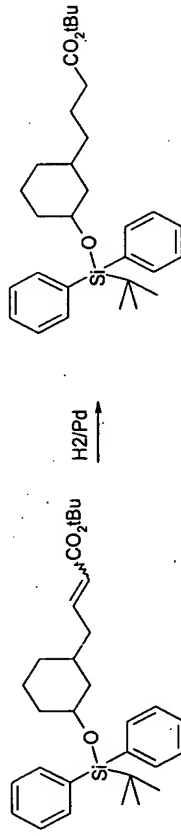
4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-butylester



3.4 g [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 5g (Triphenylphosphoranylidene)-essigsäuretert-butylester versetzt. Es wird 1 Stunde unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 20:1 gereinigt. Man erhält 2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-butylester als Öl. C₃₀H₄₂O₃Si (478.75), MS(ESI): 479 (M+H⁺).

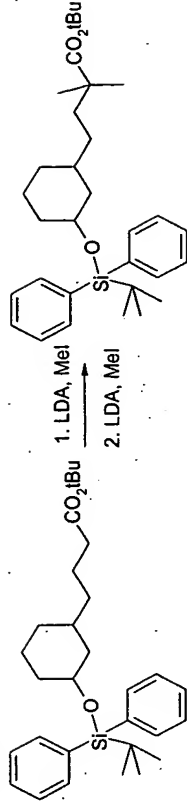
R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.56.

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester



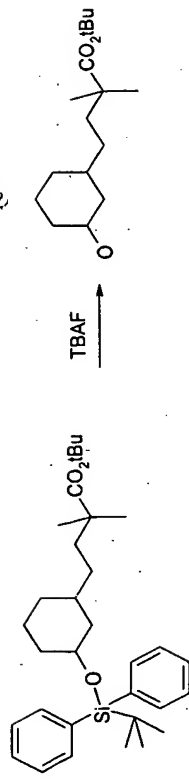
2.4 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-but-2-ensäure-tert-butylester werden in 35 ml Methanol gelöst und mit 200 mg Pd (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird unter einer Wasserstoffatmosphäre 7 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Man erhält 2.3 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester als Öl. C₃₀H₄₄O₃Si (480.75), MS(ESI): 481 (M+H⁺).

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester



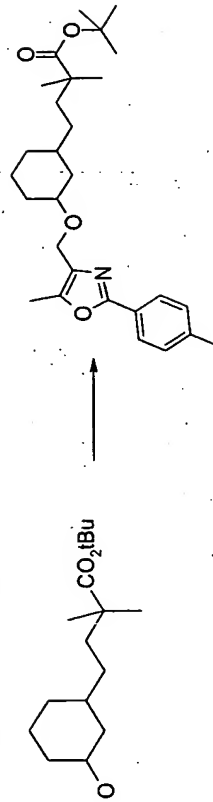
2 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 3.1 ml einer 2M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 2 Stunden bei -78°C nach, dann wird das Reaktionsgemisch auf -30 °C erwärmt und mit 1.6 ml Methylid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-buthylether verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 2.1 g des Monomethylierten Produktes. Dieses Produkt wird in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 6 ml einer 2M Lösung von Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt 2 Stunden bei -78°C nach, dann wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C erwärmt und nach 10 Minuten bei 0°C mit 2.5 ml Methylid versetzt. Innerhalb von 12 Stunden lässt man auf Raumtemperatur erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 150 ml Methyl-tert-buthylether verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 10:1 gereinigt. Man erhält 1.8 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. C₃₂H₄₈O₃Si (508.82), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.49.

4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester



2 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 8 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Man rührt bei 2 Stunden bei 60°C nach. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 20:1 => 1:1 gereinigt. Man erhält 730 mg 4-[cis-3-Hydroxy-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. C₁₆H₃₀O₃ (270.42), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.22.

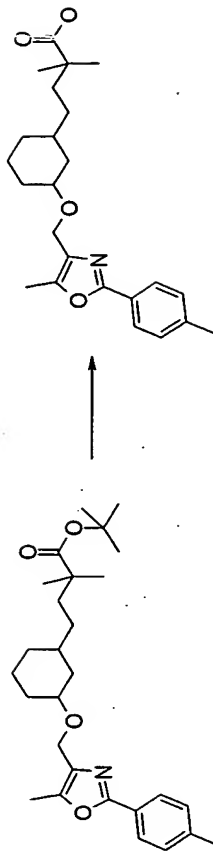
10 2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester



15 365 mg 4-[cis-3-Hydroxy-cyclohexyl]-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester werden zusammen mit 850 mg 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 110 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffin) versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird 100 ml Methyl-tert-butylether zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 330 mg 2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester als weißen Feststoff. C₂₈H₄₁NO₄ (455.64), MS(ESI): 456 (M+H⁺).

20 3-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-butyric acid

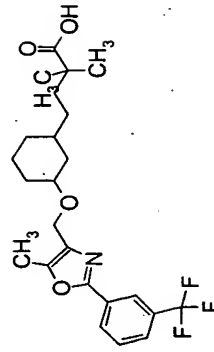
2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure



300 mg 2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure-tert-butylester werden in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Es werden 200 ml Toluol zugegeben und dann die Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 180 mg 2,2-Dimethyl-4-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure als Öl. C₂₄H₃₃NO₄ (399.53), MS(ESI): 400 (M+H⁺).

Beispiel 86

Analog zu Beispiel 85 wurden aus 4-(cis-3-Hydroxy-cyclohexyl)-2,2-dimethyl-buttersäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-oxazol 2,2-Dimethyl-4-[3-(5-methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-butyric acid erhalten.

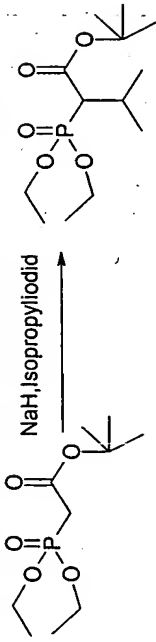


C₂₄H₃₀F₃NO₄ (453.50), MS(ESI): 454 (M+H⁺).

Beispiel 87

3-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-butyric acid

2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester



5.5 ml tert-Butyl-diethylphosphonoacetat werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst

5 und bei 0°C portionsweise mit 820 mg Natriumhydrid (60%ig in Paraffinöl)

versetzt. Die Suspension wird 15 Minuten bei 0°C gerührt und dann mit 2.4 ml

Isopropyljodid versetzt. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann

werden 250 ml Ethylacetat zugegeben und das Reaktionsgemisch dreimal mit je

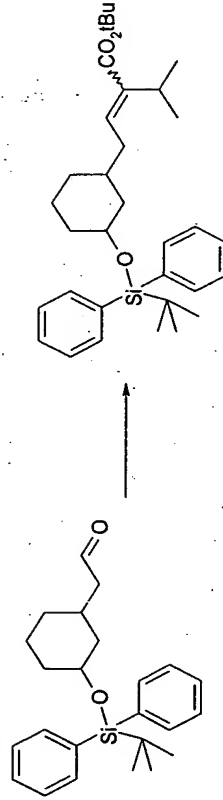
150 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet

10 und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-

Heptan:Ethylacetat = 5:1 gereinigt. Man erhält 4.2 g 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-

methyl-buttersäure-tert-butylester als Öl. C₁₃H₂₇O₅P (294.33), MS(ESI): 239 (M-C₄H₉+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.34.

15 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-butyr-2-ensäure-tert-butylester



770 mg 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-methyl-buttersäure-tert-butylester werden in 10

20 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20°C mit 0.73 ml einer 2.7 M Lösung von n-

Butyllithium in n-Hexan versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei -20°C werden 500 mg

[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde, gelöst in 5 ml

Tetrahydrofuran, zuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird langsam auf

Raumtemperatur erwärmt. Dann wird 20 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je

25 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über

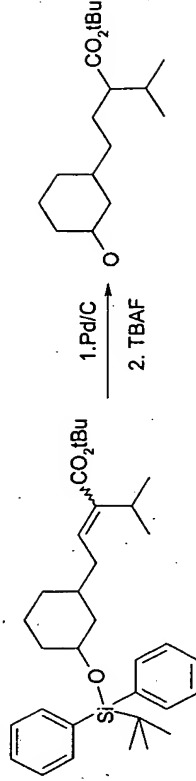
MgSO₄ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 30:1

gereinigt. Man erhält 340 mg 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-

isopropyl-butyr-2-ensäure-tert-butylester als Öl. C₃₃H₄₈O₃Si (520.83), R_f(n-

5 Heptan:Ethylacetat = 5:1) = 0.70.

4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure



1.5 g 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-butyr-2-

10 ensäure-tert-butylester werden in 30 ml Ethylacetat gelöst und mit 200 mg

Pelman's Catalyst versetzt. Es wird 5 Stunden unter einer

Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert

und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 15 ml

Tetrahydrofuran gelöst und mit 3 ml einer 1M Lösung von

15 Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran versetzt. Es wird 2 Stunden bei

60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum eingeeengt und an Kieselgel

mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 40:1 => 10:1 gereinigt. Man erhält 400

mg 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure als

Öl. C₁₇H₃₂O₃ (284.44), MS(ESI): 211 (M-C₄H₉O⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat =

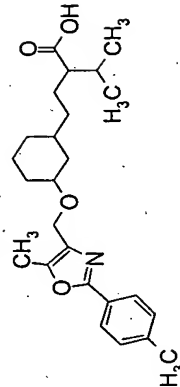
20 10:1) = 0.15.

Analog zu Beispiel 90 wurde aus 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol

und 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure 3-

Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-

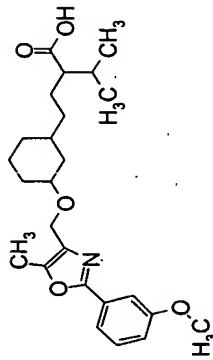
butyric acid erhalten.



- C25H35NO4 (413.56), MS(ESI): 414 (M+H⁺).

Beispiel 88

- 5 Analog zu Beispiel 87 wurde aus 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-methoxy-phenyl)-oxazol und 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-2-isopropyl-buttersäure 2-(2-[cis-3-[2-(3-Methoxy-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-3-methyl-buttersäure erhalten.

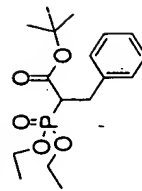


- 10 C25H35NO5 (429.56), MS(ESI): 430 (M+H⁺).

Beispiel 89

2-Benzyl-4-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure

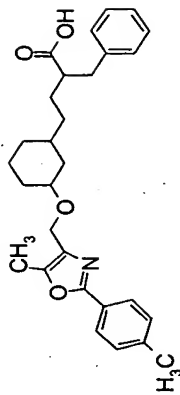
Analog zu Beispiel 90 wurde aus tert-Butyl-diethylphosphonoacetat und Benzylbromid 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester erhalten.



- C17H27O5P (342.38), R_f(n-Heptan: Ethylacetat = 1:1) = 0.53.

Analog zu Beispiel 88 wurde aus 2-(Diethoxy-phosphoryl)-3-phenyl-propionsäure-tert-butylester, [cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-acetaldehyde und

4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol 2-Benzyl-4-[3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-buttersäure erhalten.

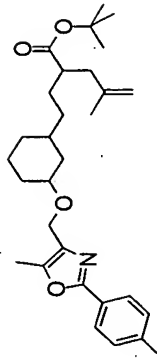


- C29H35NO4 (461.61), MS(ESI): 462 (M+H⁺).

Beispiel 90

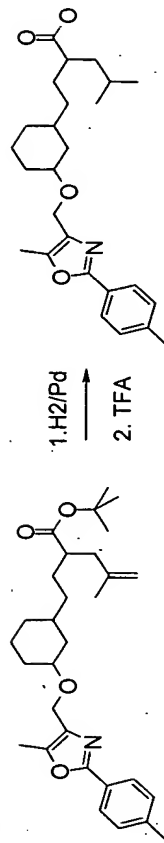
4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pentansäure

- 10 Analog zu Beispiel 88 wurde aus 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester, 3-Bromo-2-methyl-propene und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol 4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester erhalten.



- C30H43NO4 (481.68), MS(ESI): 482 (M+H⁺).

4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pentansäure



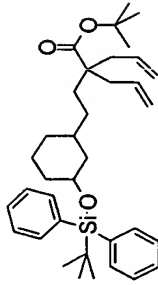
- 500 mg 4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-

• ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 20 ml Ethylacetat gelöst und mit 50 mg Palladium (10% auf Aktivkohle) versetzt. Es wird 5 Stunden unter einer Wasserstoffatmosphäre (5 bar) gerührt. Der Katalysator wird über Celite abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Dichlormethan gelöst und mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Es werden 100 ml Toluol zugegeben und dann die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 100 mg 4-Methyl-2-[2-[cis-3-(5-methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pentansäure als Öl. C26H37NO4 (427.59), MS(ESI): 428 (M+H⁺).

Beispiel 91

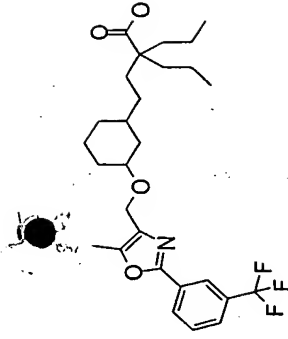
2-(2-[cis-3-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-2-propyl-pentansäure

Analog zu Beispiel 88 wurde aus 4-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-butansäure-tert-butylester und Allylbromid 2-Allyl-2-[2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester erhalten.



C36H52O3Si (560.90), R_n(n-Heptan:Ethylacetat = 20:1) = 0.60.

Analog zu Beispiel 90 und Beispiel X wurde aus 2-Allyl-2-[2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-oxazol 2-(2-[cis-3-[5-Methyl-2-(3-trifluormethyl-phenyl)-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-ethyl)-2-propyl-pentansäure erhalten.

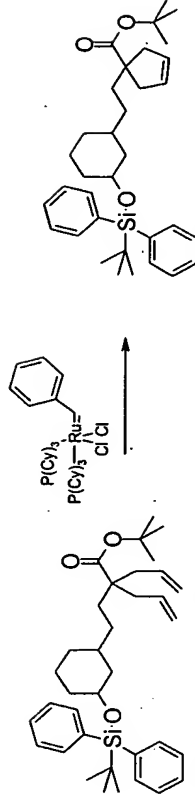


C28H38F3NO4 (509.61), MS(ESI): 510 (M+H⁺).

Beispiel 92

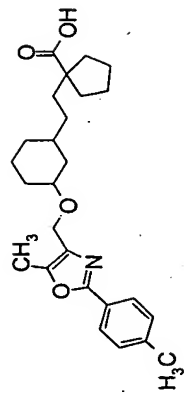
1-[2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopentancarbonsäure

1-[2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopent-3-ene-carbonsäure-tert-butylester



2 g 2-Allyl-2-[2-[3-(tert-butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-pent-4-ensäure-tert-butylester werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man leitet 5 Minuten Argon durch die Lösung hindurch. Dann wird 100 mg Grubbs Katalysator hinzugesetzt. Es wird 2 Stunden bei 40°C gerührt. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand an Kieselgel mit dem Laufmittel n-Heptan:Ethylacetat = 40:1 gereinigt. Man erhält 1.4 g 1-[2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopent-3-ene-carbonsäure-tert-butylester als Öl. C34H48O3Si (532.85), R_n(n-Heptan:Ethylacetat = 20:1) = 0.56.

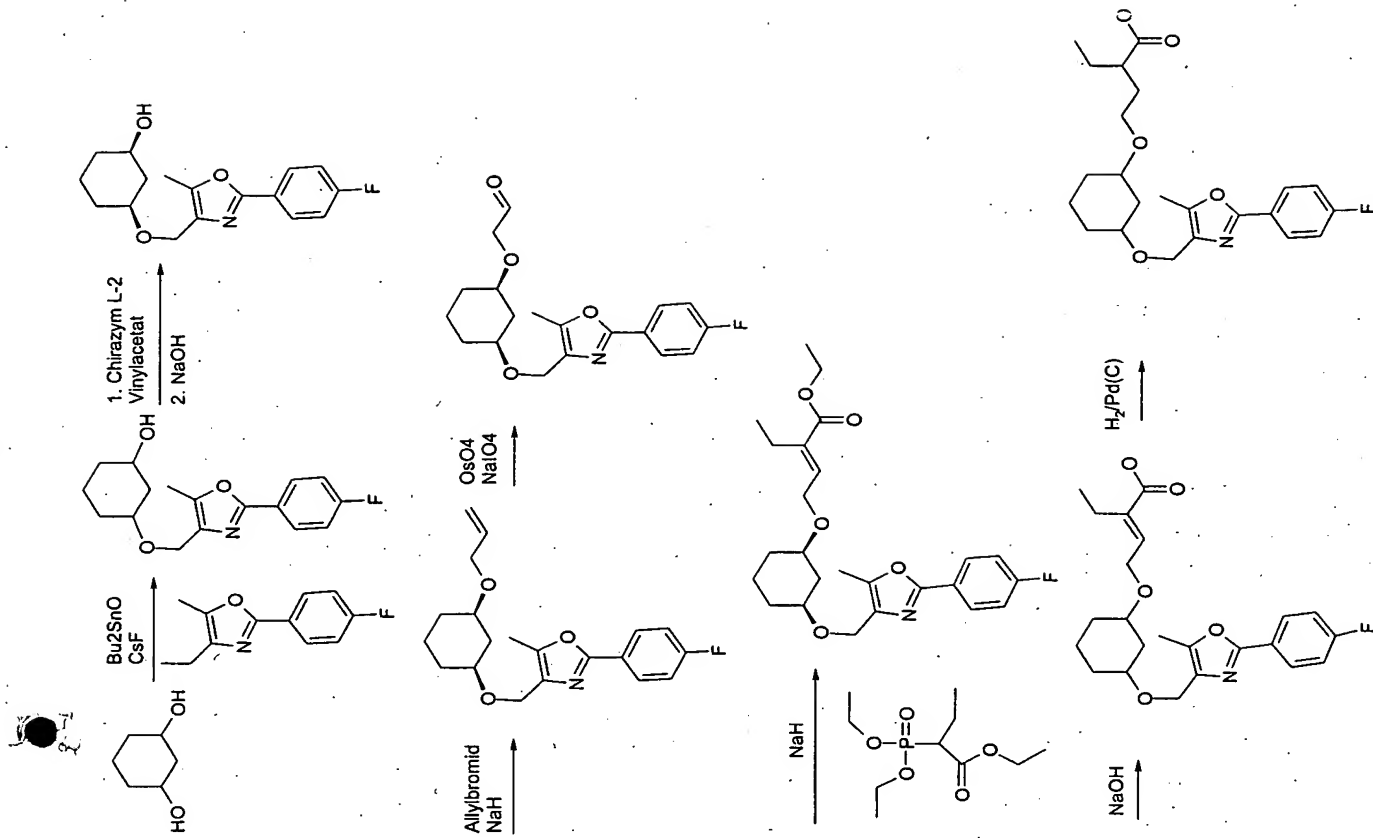
Analog zu Beispiel 88 wurde aus 1-[2-[cis-3-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopent-3-ene-carbonsäure-tert-butylester und 4-Iodmethyl-5-methyl-2-(4-methyl-phenyl)-oxazol 1-[2-[cis-3-(5-Methyl-2-p-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyl]-ethyl]-cyclopentancarbonsäure erhalten.



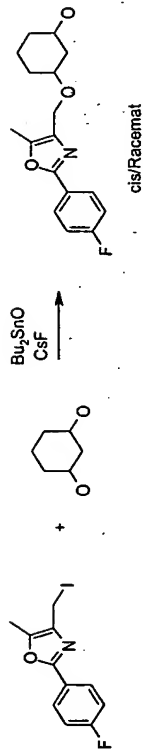
C26H35NO4 (425.57), MS(ESI): 426 (M+H⁺).

5 Beispiel 93

2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-butansäure



rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol



5

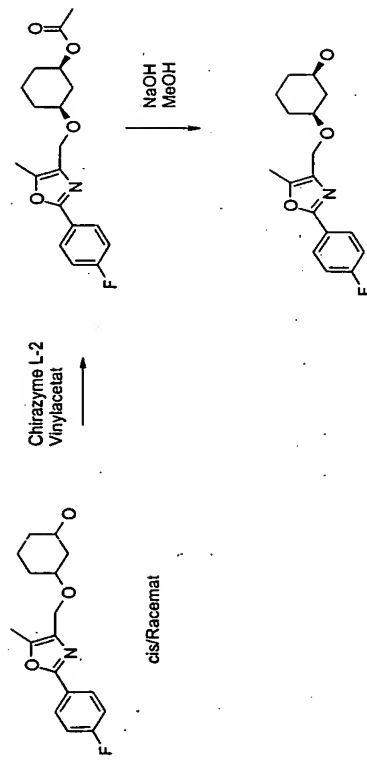
21.7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 30.3 g Dibutylzinnoxid in 450 ml Toluol gelöst und unter Rückfluss am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert.

Nach 3 Stunden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur gekühlt und mit 300 ml Dimethylformamid, 29 g 2-(4-Fluor-phenyl)-4-iodmethyl-5-methyl-oxazol und 23.5 g Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 18 Stunden bei Raumtemperatur nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der

Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 → 1:4) gereinigt. Man erhält 58 g rac-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. C17H20FNO3 (305.35), MS (ESI): 306 (M + H+).

15

3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol



20

25 g rac-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1.3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach ca. dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur (LC-MS Kontrolle auf 40-45% Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat

nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8 g des Acetats als farbloses Öl. C19H22FNO4 (347.39), MS (ESI): 348 (M + H+). Man nimmt das Acetat in 170 ml Methanol auf und rührt nach

5

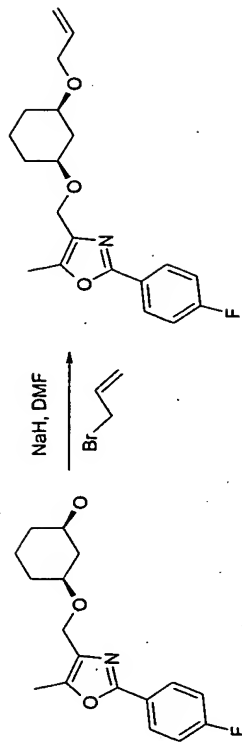
Zugabe von 27 ml 2N NaOH für eine Stunde bei Raumtemperatur. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die organische Phase mit Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das

Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6,7 g 3-[(1R,3S)-cis-3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanol als gelblichen Feststoff.

15 C17H20FNO3 (305.35), MS (ESI): 306 (M + H+).

4-(3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol

20



2 g des 3-[2-(4-Fluor-phenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexanols

werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und mit 0.3 g Natriumhydrid versetzt.

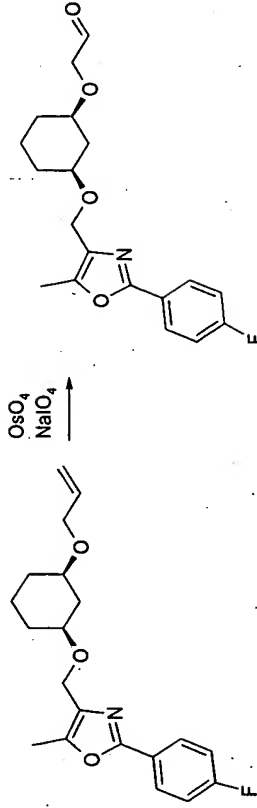
Nach 30 Minuten werden 2.4 g Allylbromid zugegeben. Man rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur nach. Dann wird 15 ml 1N HCl zum Reaktionsgemisch gegeben und dreimal mit 15 ml Ethylacetat gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum

25

- entfernt. Der Rückstand wird mittels RP-HPLC gereinigt. Man erhält 2.4 g 4-(3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol als gelbliches Öl. C₂₀H₂₄FNO₃ (345,42) MS(ESI): 346 (M+H⁺)

5

[3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyd

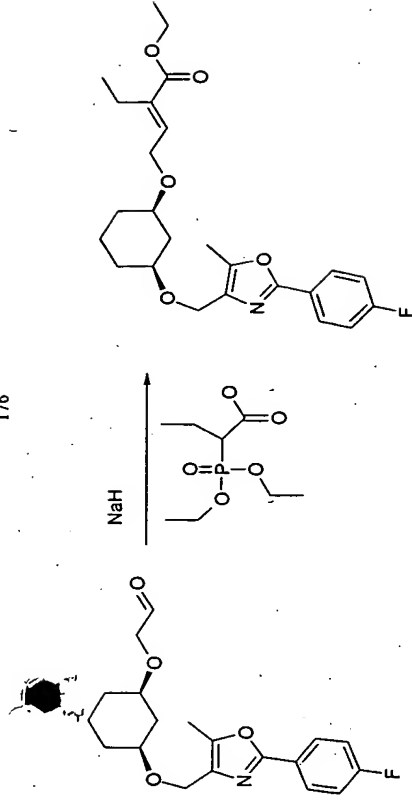


10 2.0 g 4-(3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol werden in 50 ml Diethylether gelöst und mit 3.8 g Natriumperiodat, gelöst in 50 ml Wasser versetzt. Man gibt bei 0 °C 1 ml einer Osmiumtetroxid-Lösung (2.5 Gewichts% in tert-Butanol) hinzu und rührt kräftig bei Raumtemperatur nach. Nach 8 h wird 100 ml Methyl-tert-butylether zugegeben und mit einer gesättigten Natriumthiosulfat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird an Kieselgel (n-Heptan:Ethylacetat = 1:1 → 1:5) gereinigt. Man erhält 1.4 g des [3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyl]-acetaldehyds als gelbliches Öl. C₂₀H₂₅NO₄ (343,42), MS(ESI): 344 (M+H⁺), R_f(n-Heptan:Ethylacetat = 1:1) = 0.25.

20

2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-

25 cyclohexyloxy)-but-2-ensäureethylester

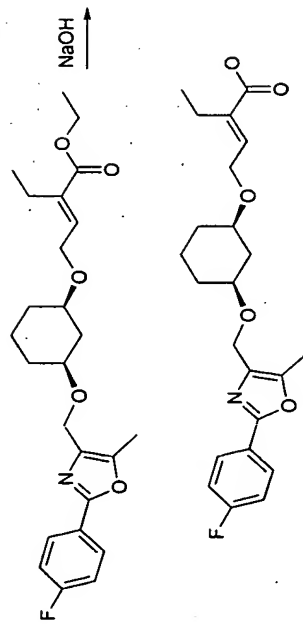


0,58 g des 2-(Diethoxy-phosphoryl)-butansäureethylesters werden in Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst und bei 0 °C mit 0,06 g Natriumhydrid versetzt. Die Suspension wird 30 min. bei 0 °C und 30 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf –70 °C gekühlt. Nach Zugabe von 0,4 g 2-((1R,3S)-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd (gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran) wird 60 min bei –70 °C und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 10 ml Wasser versetzt, mit Ethylacetat (3 x 10 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung (10 ml) gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand durch HPLC gereinigt. Man erhält 0,32 g des 2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-but-2-ensäureethylesters C₂₅H₃₂FNO₅ (445,54) MS(ESI): 446 (M + H⁺)

15

2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-but-2-ensäure

20

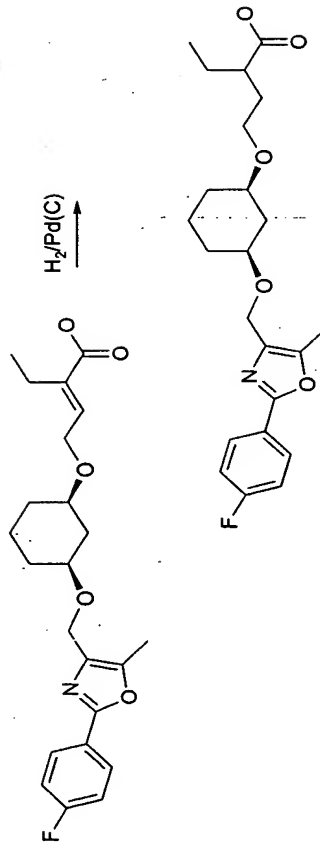


0,5 g des 2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-but-2-ensäureethylester werden in 5 ml Methanol gelöst und mit

2,5 ml 1N Natronlauge versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wird mit 3 ml 1N Salzsäure angesäuert und der entstandene Niederschlag in Ethylacetat aufgenommen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand der Esterverseifung 2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-but-2-ensäure als 0,45 g weißer Feststoff erhalten.

$C_{23}H_{28}FNO_5$ (417,48) MS(ESI): 418 ($M + H^+$)

2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-butansäure



15

0,3 g der 2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-but-2-ensäure wird in einem Lösungsmittelgemisch aus 2 ml



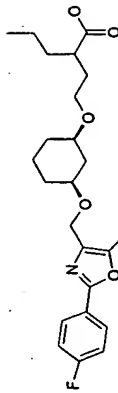
Ethylacetat und 1 ml Methanol gelöst und mit 0,05 g Palladium (10% auf Kohle) versetzt. Anschließend wird 3 h bei 1 bar Wasserstoffdruck hydriert.

Nach Filtration vom Palladium wird das Lösungsmittelgemisch im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Man erhält 0,25 g der 2-Ethyl-4-((1R,3S)-3-[2-(4-fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy)-butansäure als weißen Feststoff. $C_{23}H_{30}FNO_5$ (419,49), MS(ESI): 420 ($M + H^+$)

5

Beispiel 94:

Analog zu Beispiel 93 erhält man aus 2-((1R,3S)-[3-(2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd und 2-(Diethoxyphosphoryl)-pentansäureethylester 2-Propyl-4-[3-(2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-butansäure.

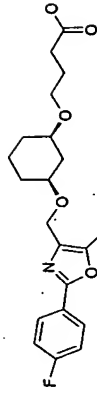


15

$C_{24}H_{32}FNO_5$ (433,52) MS(ESI): 434 ($M + H^+$)

Beispiel 95:

Analog zu Beispiel 93 erhält man aus 2-((1R,3S)-[3-(2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd und 2-(Diethoxyphosphoryl)-essigsäureethylester 4-[3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy]-butansäure

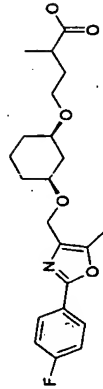


25

$C_{21}H_{26}FNO_5$ (391,44) MS(ESI): 392 ($M + H^+$)

Beispiel 96:

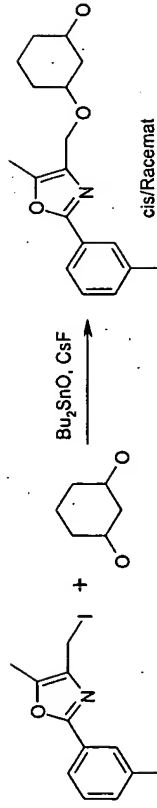
Analog zu Beispiel 93 erhält man aus 2-((1R,3S)-[3-(2-(4-Fluorophenyl)-5-methyloxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-acetaldehyd und 2-(Diethoxyphosphoryl)propionsäureethylester 4-{3-[2-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-oxazol-4-ylmethoxy]-cyclohexyloxy}-2-methyl-butansäure



10 C22H28FNO5 (405,47) MS(ESI): 406 (M + H+)

Beispiel 97:

rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol



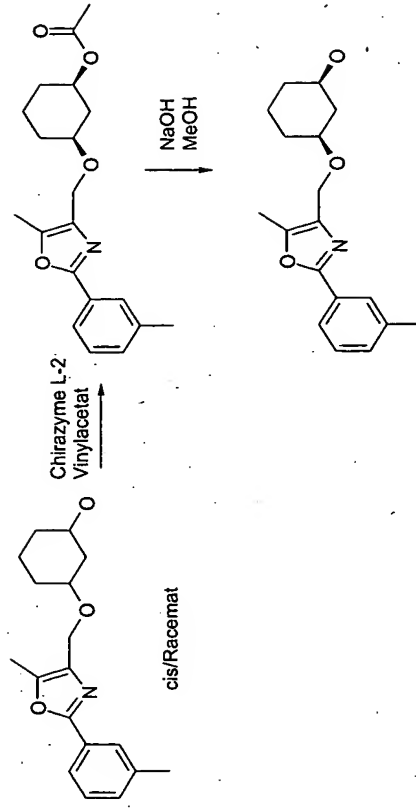
15

21,7 g 1,3-Cyclohexandiol werden mit 30,3 g Dibutylzinnoxid in 450 ml Toluol gelöst und unter Rückfluss am Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsvolumen wird während der Reaktionsdauer auf die Hälfte reduziert. Nach 3 Std. wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemp. gekühlt und mit 300 ml Dimethylformamid, 29 g 4-Iodmethyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol 1 und 23,5 g Cäsiumfluorid versetzt. Man rührt 16 Std. bei Raumtemp. nach. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Ethylacetat verdünnt und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 10:1 -> 1:4) gereinigt. Man erhält 58 g rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

cyclohexanol als gelblichen Feststoff, der aus n-Heptan/Ethylacetat umkristallisiert wird. C18H23NO3 (301,39), MS (ESI): 302 (M + H+).

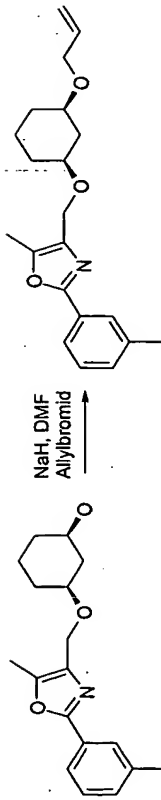
3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol 4

5



25 g rac-3-(cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol werden in 320 ml Vinylacetat gelöst und mit 1,3 g Chirazyme L-2 Lyo (Boehringer Mannheim) versetzt. Nach ca dreistündigem Rühren bei Raumtemp. (LC-MS Kontrolle auf 40-45% Umsatz) wird das Enzym abfiltriert, mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 8 g des Acetats 3 als farbloses Öl. C20H25NO4 (343,43), MS (ESI): 344 (M + H+). Man nimmt das Acetat in 170 ml Methanol auf und rührt nach Zugabe von 27 ml 2N NaOH für eine Stunde bei Raumtemp.. Der größte Teil des Lösungsmittels wird im Vakuum entfernt. Nach Zugabe von je 150 ml Wasser und Ethylacetat, wird die org. Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 6,7 g 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol als gelblichen Feststoff. C18H23NO3 (301,39), MS (ESI): 302 (M + H+).

4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexyloxymethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol 5

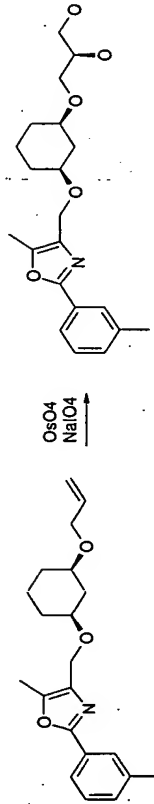


5 Zu einer Lösung von 2,2 g 3-((1R,3S)-cis-5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexanol in 30 ml Dimethylformamid werden bei Raumtemp. 470 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension gegeben und 20 min bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend werden 1,36 ml Allylbromid addiert man rührt bei 40 °C bis zum vollständigen Umsatz, eventuell werden weiteres Natriumhydrid und Allylbromid zugegeben. Bei vollständigen Umsatz (LC-MS Kontrolle) werden 100 ml

Ethylacetat und 150 ml ges NaCl-Lösung zugegeben. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, die Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 3:1) gereinigt. Man erhält 2,3 g 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexylmethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol 5 als farbloses Öl. C₂₁H₂₇NO₃ (341.45), MS (ESI): 342

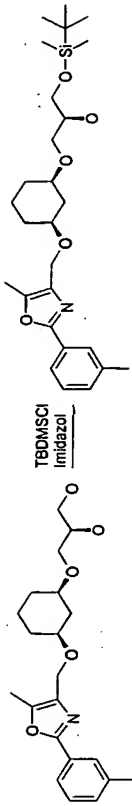
15 (M + H⁺).
2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propane-1,2-diol



20 Zu 2,8 g 4-((1R,3S)-3-Allyloxy-cyclohexylmethyl)-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol in 9 ml Aceton/Wasser 10:1 gab man bei 0°C 225 mg DABCO, 1,4 g wasserfreies N-Methylmorpholin-N-oxid und 350 µl Osmiumtetroxid 2,5% in tert Butanol. Nach 24 h Rühren bei Raumtemp. gab man 2,4 g Natriummetabisulfid zu und verdünnte nach 10 min mit 25 ml CH₂Cl₂. Man filtrierte und entfernte das Lösungsmittel im

Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:3) gereinigt. Man erhält 2,5 g 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-1,2-diol als farbloses Öl. C₂₁H₂₉NO₅ (375.47), MS (ESI): 376 (M + H⁺).

2S'-(1S',3R')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol



Zu 2,5 g 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propane-1,2-diol in 30 ml Dichlormethan gibt man bei 0°C 500 mg

Imidazol, 1,02 g tert-Butyldimethylsilylchlorid und 50 mg

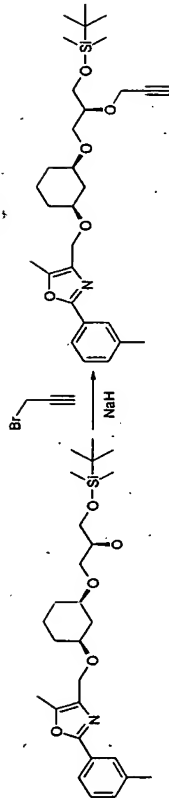
15 Tetrabutylammoniumiodid. Man läßt über 18 h auf Raumtemp. kommen und gießt die Mischung auf Eis. Man extrahiert mit Dichlormethan, trocknet über

Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 2:1 →

1:2) gereinigt. Man erhält 2S'-(1S',3R')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-[3-(5-

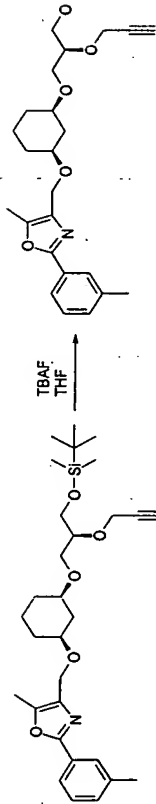
20 methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol als farbloses Öl. C₂₇H₄₃NO₅Si (489.73), MS (ESI): 490 (M + H⁺).

2S'-(1S,3R')-4-[3-(3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy)-2-prop-2-ynyloxy-propoxy]-cyclohexyloxymethyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol



5 Zu 245 mg 2S'-(1S',3R')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol in 3 ml Dimethylformamid gibt man 25 mg 60-proz. Natriumhydrid-Suspension und rührt 20 min bei Raumtemperatur. Anschließend werden 200 mg Propargylbromid addiert und man rührt bei Raumtemp bis zum vollständigen Umsatz. Man nimmt in ges NaCl-Lösung/Ethylacetat auf, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2S'-(1S',3R')-4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-prop-2-ynyloxy-propoxy]-cyclohexyloxy]methyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol als farbloses Öl. $C_{30}H_{45}NO_5$ (527.78), MS (ESI): 528 (M + H⁺).

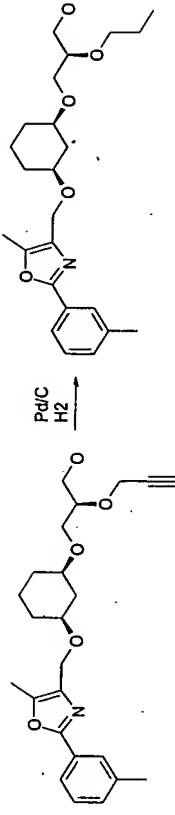
15 (1R',3S')-2R-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-prop-2-ynyloxypropan-1-ol



20 Zu 200 mg 2S'-(1S',3R')-4-[3-[3-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-prop-2-ynyloxy-propoxy]-cyclohexyloxy]methyl-5-methyl-2-m-tolyl-oxazol in 2 ml Tetrahydrofuran gibt man 2 ml Tetrabutylammoniumfluorid 1M in Tetrahydrofuran und rührt 2 h bei Raumtemp. Man nimmt in ges NaCl-Lösung/Ethylacetat auf und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält (1R',3S')-2R-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

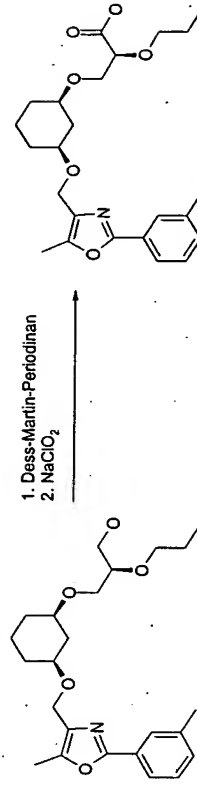
cyclohexyloxy]-2-prop-2-ynyloxypropan-1-ol als farbloses Öl. $C_{24}H_{31}NO_5$ (413.53), MS (ESI): 414 (M + H⁺).

5 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-propoxypropan-1-ol



10 Zum Rohprodukt (1R',3S')-2R-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-prop-2-ynyloxypropan-1-ol gelöst in 20 ml Methanol gibt man 50 mg Pd/C 10% und rührt unter 1 bar Wasserstoff für 3 h. Man filtriert vom Katalysator und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-propoxypropan-1-ol als farbloses Öl. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1) gereinigt. $C_{24}H_{35}NO_5$ (417.55), MS (ESI): 418 (M + H⁺).

20 2R-(1R',3S')-2-(2-propoxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäure

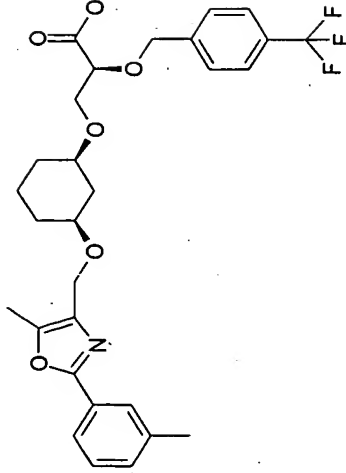


25 90 mg 2R-(1R',3S')-2-Propoxy-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-1-ol werden in 1,5 ml Dichlormethan mit 180 mg Dess-

Martin-Periodinan versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 41 mg $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ in 3 ml 5 % NaHCO_3 -Lösung zugesetzt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 2 ml Acetonitril aufgenommen und mit 1,5 ml 0,65 M NaH_2PO_4 -Lösung und 48 μl 35 % H_2O_2 -Lösung versetzt. Bei 0°C werden 30 mg NaClO_2 in 2 ml Wasser über 1 h zugeotropft. Die Mischung wird 3 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden Na_2SO_3 -Lösung, 10 % HCl und 10 ml CH_2Cl_2 zugegeben, die Phasen getrennt, die organische Phase über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Reinigung des Rückstandes per HPLC liefert 1,2 mg 2R-(1R',3S')-2-(2-methylpropoxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäure. C24H33NO6 (431,53); LCMS (ESI): 432,2 (MH^+).

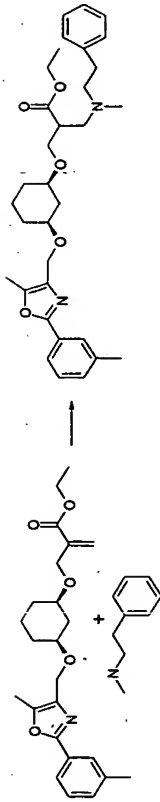
Beispiel 98

2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-propionsäure



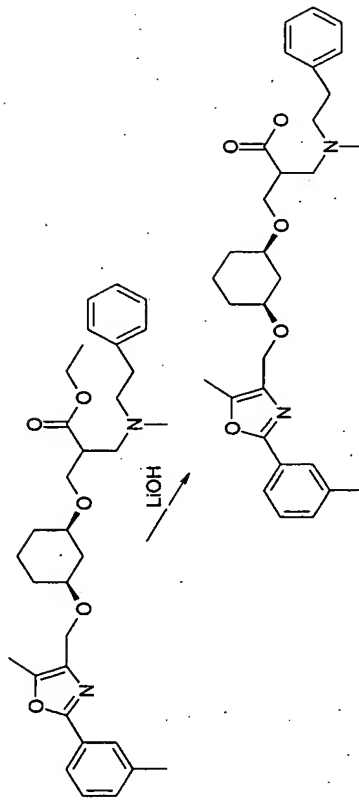
Aus 2S-(1R',3S')-1-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propan-2-ol und 4-Trifluoromethylbenzylbromid erhält man analog zu Beispiel 97 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-propan-1-ol mit dem Molekulargewicht 533,59 ($\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{NO}_5$), MS (ESI): 534 ($\text{M} + \text{H}^+$).

Analog zu Beispiel 97 erhält man aus 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-propan-1-ol 2R-(1R',3S')-3-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-2-(4-trifluoromethyl-benzyloxy)-propionsäure. C29H32F3NO6 (547,58), MS (ESI): 548,40 (MH^+).



5 50 mg ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-acrylsäureethylester werden in 5 ml Ethanol gelöst, mit 95 mg N-Methylhomobenzylamin versetzt und 18 h bei Raumtemp. gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt den Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel (n-Heptan/Ethylacetat = 1:1 + 3% NEt₃) gereinigt. Man erhält 2RS-((1R',3S')-2-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-yl-methoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäureethylester als farbloses Öl. C₃₃H₄₄N₂O₅ (548.73), MS (ESI): 549 (M + H⁺).

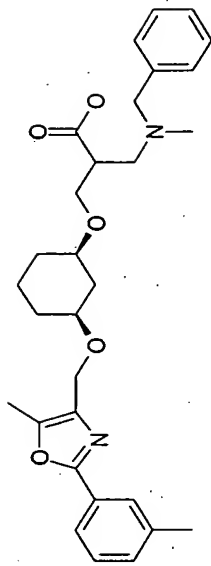
15 ((1R',3S')-2 RS-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäure



20 65 mg 2RS-((1R',3S')-2-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-yl-methoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäureethylester werden in 3 ml Tetrahydrofuran/Methanol 3:1 gelöst und mit 0,6 ml 1 N LiOH versetzt und 6 h bei

Raumtemp gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum säuert mit Trifluoressigsäure an und reinigt den Rückstand durch RP-HPLC. Man erhält 2RS-((1R',3S')-[(Methyl-phenethyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäure als farbloses Öl. C₃₁H₄₀N₂O₅ (520.67), MS (ESI): 521 (M + H⁺).

Beispiel 101

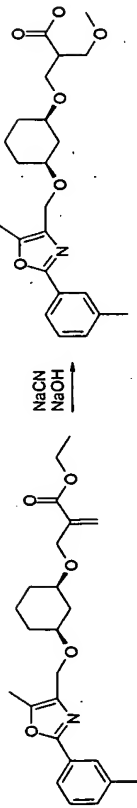


(1R',3S')-2RS-[(Benzyl-methyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäure

Aus ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-acrylsäureethylester und N-Methylbenzylamin erhält man analog zu Beispiel 100 (1R',3S')-2RS-[(Benzyl-methyl-amino)-methyl]-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäure mit dem Molekulargewicht 506.65 (C₃₀H₃₈N₂O₅), MS(ESI): 507.20 (M + H⁺).

Beispiel 102

((1R',3S')-2RS-Methoxymethyl-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäure



56 mg ((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-

cyclohexyloxymethyl]-acrylsäureethylester werden in 3 ml Methanol gelöst und mit

49 mg Natriumcyanid sowie 0,25 ml 2N NaOH versetzt und 18 h bei Raumtemp.

gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, säuert mit Trifluoressigsäure

an und reinigt den Rückstand durch RP-HPLC. Man erhält ((1R,3S)-2RS-

Methoxymethyl-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-

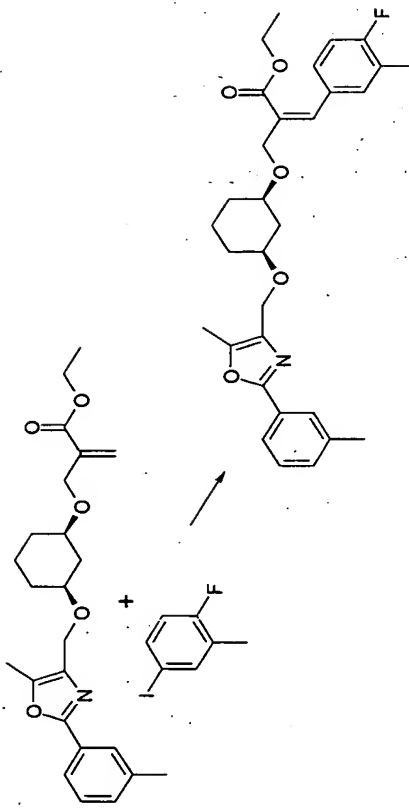
propionsäure als farbloses Öl. $C_{23}H_{31}NO_6$ (417.51), MS (ESI): 418.15 (M + H⁺).

10

Beispiel 103

Z-((1R,3S)-3-(4-Fluoro-3-methyl-phenyl)-2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-acrylsäureethylester

15



220 mg Tetrabutylammoniumchlorid und 332 mg Kaliumcarbonat werden in 4 ml

Dimethylformamid suspendiert und 20 min innig gerührt. Man gibt 400 mg des

((1R,3S)-2-[3-(5-Methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-

20

acrylsäureethylester, 25 mg Triphenylphosphan und 212 mg 4-Fluor-

3methyljodbenzol zu, entgast, belüftet mit Argon und addiert 10 mg

Palladiumacetat und 0,2 mol Wasser. Man erhitzt 4 h auf 60°C. Nach dem

Erkalten werden 20 ml Ethylacetat und 50 ml ges. NaCl-Lösung zugegeben. Die

organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im

Vakuum entfernt und der Rückstand durch Flash-Chromatographie an Kieselgel

(n-Heptan/Ethylacetat = 4:1) gereinigt. Man erhält Z-((1R,3S)-3-(4-Fluor-3-

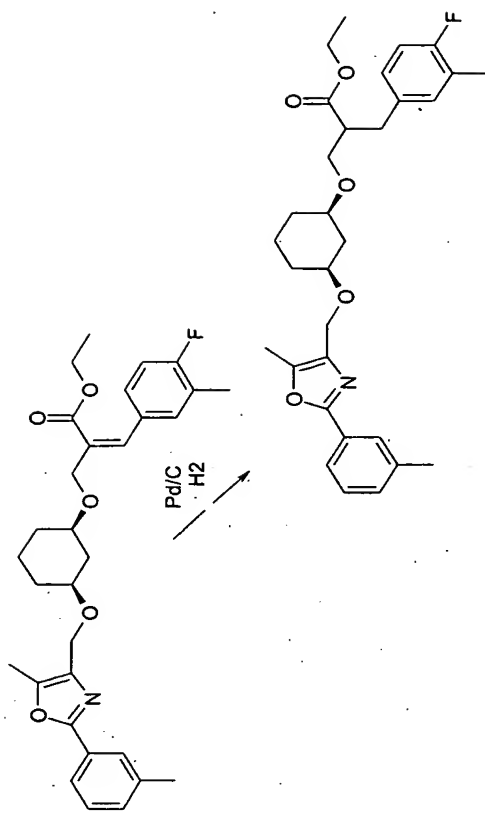
methyl-phenyl)-2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-ylmethoxy)-cyclohexyloxy-

methyl]-acrylsäureethylester als farbloses Öl. $C_{31}H_{38}FNO_5$ (523.65), MS (ESI): 524

10 (M + H⁺).

2RS-(4-Fluor-3-methyl-benzyl)-(1R,3S)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-

ylmethoxy)-cyclohexyloxy]-propionsäureethylester



15

80 mg Z-((1R,3S)-3-(4-Fluor-3-methyl-phenyl)-2-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-

4-ylmethoxy)-cyclohexyloxymethyl]-acrylsäureethylester werden in 15 ml

Ethylacetat gelöst und nach Zugabe von 30 mg Pd/C 10% unter 1 bar H₂ 24 h

gerührt. Man filtriert vom Katalysator und evaporiert das Lösungsmittel. Man erhält

2RS-(4-Fluor-3-methyl-benzyl)-(1R,3S)-3-[3-(5-methyl-2-m-tolyl-oxazol-4-

Y2 CH₂, O, S, SO, SO₂, NR₉;

n 0 - 2;

5 R4 H, F;

R5 H, F;

R6 H, F, (C1-C6)-Alkyl;

10

R7 H, F, (C1-C6)-Alkyl, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls substituiert sein können durch: Phenyl, (C1-C6)-Alkoxy oder NR₁₀R₁₁ und Phenyl wiederum durch (C1-C6)-Alkoxy, F oder CF₃;

15

R7 und R9 zusammen Pyrrolidin oder Piperidin, falls n = 0;

R6 und R7 zusammen (C3-C6)-Cycloalkyl;

20 Z O;

R8 H, (C1-C6)-Alkyl;

25 R9 H, (C1-C6)-Alkyl, (C2-C6)-Alkenyl, (C2-C6)-Alkyl, Benzyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, SO₂-(C1-C6)-Alkyl, SO₂-(C1-C6)-Alkyl-SO₂-(C1-C6)-alkyl, SO₂-Phenyl, wobei Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, F, Cl.

30 R10 (C1-C6)-Alkyl;

R11 (C1-C6)-Alkyl-Phenyl, (C1-C6)-Alkyl;

sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

5

Ring A (C₃-C₈)-Cycloalkandyl, (C₃-C₈)-Cycloalkandyl, wobei in den Cycloalkandyl- oder Cycloalkendylringen ein Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt sein kann;

X

(C1-C6)-Alkyl, wobei in der Alkandylgruppe das C1-Kohlenstoffatom durch Sauerstoffatom ersetzt ist.

10

3. Verbindungen der Formel I gemäß anspruch 1 oder 2, worin bedeuten

15

Ring A Cyclohexan-1,3-diyl

R1 H, F, Br, CF₃, OCF₃, (C1-C6)-Alkyl, O-(C1-C6)-Alkyl;

R2 H;

20

R3 H, CF₃, (C1-C6)-Alkyl, (C3-C8)-Cycloalkyl, Phenyl;

W CH₃, falls o = 1;

25 W O, S, falls o = 0;

X CH₂O

m 0 oder 1;

30

Y1 CO, CH₂, Bindung;

Y2 CH₂, O, S, SO, SO₂, NR₉;

n 0-2;

R4 H;

R5 H;

R6 H, (C1-C6)-Alkyl;

10 R7 H, (C1-C6)-Alkyl, (C1-C6)-Alkoxy, Cyclohexyl, Phenyl, wobei Alkyl und Alkoxy gegebenenfalls substituiert sein können durch: Phenyl, (C1-C6)-Alkoxy oder NR10R11 und Phenyl wiederum durch (C1-C6)-Alkyl, Foder CF3 ;

15 R7 und R9 zusammen Pyrrolidin, falls n = 0;

R6 und R7 zusammen (C3-C6)-Cycloalkyl;

Z O;

20 R8 H, (C1-C6)-Alkyl;

R9 H, (C1-C6)-Alkyl, Benzyl, CO-(C1-C6)-Alkyl, CO-Phenyl, C(O)-O-(C1-C6)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl, SO2-(C1-C4)-Alkyl-SO2-(C1-C4)-alkyl, SO2-Tolyl;

R10 (C1-C6)-Alkyl;

R11 (C1-C6)-Alkyl-Phenyl;

30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

4. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3.

5 5. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Wirkstoffe.

6. Arzneimittel enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 und ein oder mehrere Lipid-oder Triglycerid-senkende Wirkstoffe

7. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

8. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndrom X.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von gestörter Glucose Toleranz.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Essstörungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Obesitas.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Kardiomyopathie.

14. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Herzinsuffizienz.

15. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Osteoporose.

16. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Atherosklerose.

17. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Morbus Alzheimer.

18. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Entzündungen.

19. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.

20. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Typ II Diabetes.

21. Verwendung der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 in Kombination mit mindestens einem weiteren Wirkstoff zur Herstellung eines Medikamentes zur Behandlung von Syndromen X.

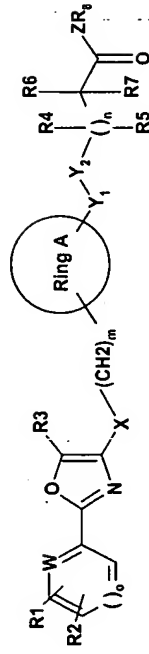
22. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate, Verfahren zu Ihrer Herstellung und ihre Anwendung als Arzneimittel

5

Die Erfindung betrifft Aryl-cycloalkyl substituierte Alkansäurederivate sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate..

10 Es werden Verbindungen der Formel I,



I

15 worin die Reste die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträglichen Salze und Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Die Verbindungen haben Lipid-und/oder Triglycerid-senkende Eigenschaften und eignen sich z.B. zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen, von Typ II Diabetes und von Syndrom X.